

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

**ANÁLISES LABORATORIAIS ROTINEIRAS APLICADAS AO
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR.**

MESTRANDA: MELISSA KAYSER
ORIENTADORA: PROF^a DR^a CIRENE LESNIEWSKI DELGOBO

FLORIANÓPOLIS
2005

MELISSA KAYSER

**ANÁLISES LABORATORIAIS ROTINEIRAS APLICADAS AO
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR.**

Dissertação de Mestrado
apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Farmácia da Universidade
Federal de Santa Catarina como requisito
parcial para obtenção do grau de Mestre
em Farmácia. Orientadora: Prof^a Dra
Cirene Lesniowski Delgobo

Florianópolis
2005

ANÁLISES LABORATORIAIS ROTINEIRAS APLICADAS AO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR.

Por

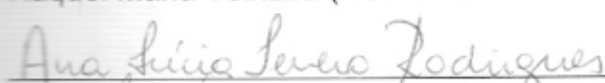
Melissa Kayser


Dissertação julgada e aprovada em
sua forma final pelo Orientador e
membros da Banca Examinadora,
composta pelos Professores Doutores:

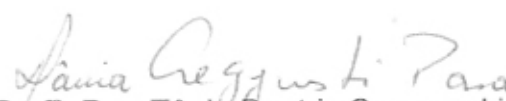
Banca Examinadora:


Roberto Andreatini (UFPR – Membro Titular)


Raquel Maria Teixeira (ACL/UFSC – Membro Titular)


Ana Lúcia Severo Rodrigues (UFSC – Membro Titular)


Cirene Lesniowski Delgobo (ACL/UFSC – Orientadora)


Profª. Dra. Tânia Beatriz Creczynski-Pasa
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Farmácia da UFSC

Florianópolis, 29 de agosto de 2005.

KAYSER, Melissa.

Análises Laboratoriais Rotineiras Aplicadas Ao
Transtorno Depressivo Maior/ Melissa kayser; orientadora
Cirene Lesniowski Delgobo
– Florianópolis, 2005.
194f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-
Graduação em Farmácia, 2005.

1. Depressão maior. 2. Proteínas de fase aguda. 3.
Marcadores biológicos. 4. Transtornos afetivos. 5. Hormônios.
6. Escala de Hamilton. 7. Sistema imune. 8. Serotonina. 9.
Noradrenalina. I. Delgobo, Cirene Lesniowski. II. Universidade
Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em
Farmácia. III. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu pai Plínio, minha mãe Neira, as minhas irmãs Andressa e Larissa, que me deram força, suporte e incentivo nos momentos de dificuldade. **Amo vocês.**

AGRADECIMENTOS

A **Prof.^a Dr.^a Cirene Lesniowski Delgobo**, com muito carinho, pela orientação e dedicação que estiveram presentes neste período de trabalho.

Aos voluntários pacientes, pela compreensão em participar do trabalho.

Aos voluntários saudáveis pela sua disponibilidade e compreensão em ajudar.

Ao Sr. Fernando Osni Machado, Professor José Tadeu Pinheiro e Professor Luis Alberto Peregrino Ferreira, então ocupantes dos cargos de Diretor Geral do Hospital Universitário da UFSC (HU), Diretor de Apoio Assistencial do HU e Diretor do Laboratório de Análises Clínicas do HU, respectivamente, que prontamente autorizaram o uso das instalações, equipamentos e materiais de consumo, fundamentais à realização deste estudo.

Aos bioquímicos do Laboratório do Hospital Universitário Adriana Scotti da Silva Colombeli, Elizabeth Martins Hermes, Juçara Deitos Bernardini, Laura Maria d'Avila da Silva, Márcia Terezinha Volpato Siqueira, Marlene Medeiros da Luz, Miriam do Vale Pereira Flores da Silva, Nicéia Mara Almeida de Souza, Samira Cardoso Ferreira e Terezinha Fazzioni, que gentilmente aceitaram realizar os exames, essenciais ao presente estudo. E aos técnicos e auxiliares das diversas seções.

A equipe da Colheita de Materiais Biológicos Aurélio Santos de Souza, Francisco Carlos Fermiano (Chiquinho), Marta Lúcia S. Pinheiro, Norivaldo Arnaldo Vieira (Vado), Roberta Cristina C. Amaral e Tânia Maria Vieira Cordeiro, pelo treinamento na colheita de sangue dos pacientes.

Aos recepcionistas do laboratório Fernando Figueiredo, Luiz Henrique Vieira, e Marcelo Luiz Prazeres pela ajuda fornecida no cadastramento dos voluntários.

Aos seguintes Psiquiatras e Residentes em Psiquiatria que, com atenção e prestatividade, nos auxiliaram: Psiquiatra e Supervisora Armanda Carla T. B. F. Rufino, com carisma e competência na abordagem e seleção dos pacientes; Residentes Adriana Varandas Costa, Leonardo Salvador Gaspar, Paulo Ouriques Marocco e Vivian Annuseck na seleção dos pacientes; Psiquiatra Tadeu Lemos apoiando nas etapas iniciais; Psiquiatra Mário Aurélio Aguiar Teixeira auxiliando gentilmente de modo geral; Psiquiatra Jorge Fontana na abordagem aos pacientes; e Psiquiatra Ana Michels

indicando a Psiquiatra Armanda C. T. B. F. Rufino.

Aos componentes da banca Prof. Dr. Roberto Andreatini (UFPR), Profa. Dra. Raquel Maria Teixeira (ACL/UFSC) e Profa. Dra. Ana Lúcia Severo Rodrigues (UFSC) pela dedicação e atenção.

A gentil Enfermeira Pediátrica Salete Virgínia S. Souza Sakae, por intermédio de quem foi possível conseguir materiais tais como maca e acessórios.

A recepcionista do SASC Mari Estela Marques pela ajuda no agendamento dos voluntários saudáveis.

A doutoranda Rosilene Linhares Dutra pela realização da dosagem de zinco e por conseguir parte dos voluntários saudáveis.

A chefe da enfermagem Eliane Matos, a qual nos emprestou a balança para que pudéssemos medir e pesar os pacientes.

Ao Prof. Dr. Edson Luiz da Silva, por compartilhar a centrífuga.

Ao Prof. Dr. Jairo Ivo dos Santos pela prestatividade e auxílios em geral.

Ao professor Dr. Emil Kupek pelo apoio com os programas de estatística e pelas informações, práticas e fundamentais.

As academias Feel Good, Natatorium, Ilha Fit e Centro terapêutico Espaço Alternativo pela ajuda prestada para conseguir os voluntários saudáveis.

Aos companheiros de mestrado, em especial, a Robson Roman Pereira, Álvaro Vargas, Elisiane de Bona Sator, Fabíola Filippin, Alessandra dos Santos Olmedo, Magali Gonçalves Garcia, Márcia Cristina Carriel, Steferson Luiz Stares pelo companherismo e partilhas.

As minhas amigas Francini Carolini Martins, Daiane Nemen pelo companherismo nessa jornada.

Em especial aos **meus pais e minhas irmãs**, que não mediram esforços para acompanhar a minha trajetória, pela presença contínua e amor incondicional iluminando meu caminho, assim como aos amigos pela torcida e encorajamento.

A **DEUS** acima de tudo por Ser presença constante nesta trajetória em busca de realizações.

Meus sinceros agradecimentos para aqueles que, de alguma forma colaboraram com o desenvolvimento desse trabalho.

“FELIZ AQUELE QUE TRANSFERE
O QUE SABE E APRENDE O QUE ENSINA”
(CORA CORALINA)

“De tudo ficam três coisas:
a certeza de que
estou apenas começando, a
certeza
de que é preciso
continuar e a certeza de que
podemos ser
interrompidos antes de terminar.
Fazer da
Interrupção um caminho novo,
fazer
Da queda um passo
De dança, do medo uma escada,
do
Sonho uma ponte e
Da procura um encontro.

E assim...terá valido a
pena existir”

Fernando Sabino.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	ix
LISTA DE ABREVIATURAS	x
LISTA DE SÍMBOLOS	xiii
RESUMO	xiv
ABSTRAT	xv
I. INTRODUÇÃO	1
I.1. TRANSTORNOS MENTAIS.....	1
I.2. TRANSTORNOS DO HUMOR (OU AFETIVOS).....	2
I.2.1. Conceito.....	2
I.2.2. Classificação (CID-10).....	2
I.2.3. Diagnóstico da "Depressão Maior" ou "Transtorno Depressivo Maior".....	6
I.2.4. Teorias Sobre Transtorno Depressivo.....	10
I.2.5. Marcadores Biológicos De Transtornos Afetivos.....	16
I.2.6. Revisão Sucinta sobre Marcadores Biológicos.....	17
I.2.7. Outros Estudos de Marcadores Biológicos.....	25
II. OBJETIVOS	27
II.1. OBJETIVO GERAL.....	27
II.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
III. MATERIAL E MÉTODOS	28
III.1. AMOSTRAS.....	28
III.1.1. Amostra Estudo: Pessoas na Fase Inicial de Episódio de Transtorno Depressivo Maior	28
III.1.2. Amostra Controle: Pessoas em Bom Estado de Saúde.....	31
III.2. ETAPAS PRÉ-ANALÍTICAS.....	33
III.2.1. Recepção dos Voluntários e Recebimento das Urinas.....	33
III.2.2. Colheita de Sangue e Medidas Diversas.....	34
III.2.3. Aplicação de Escalas e Questionário.....	34
III.2.4. Processamento do Sangue.....	36
III.2.5. Processamento das Urinas.....	36
III.2.6. Extração do Cortisol Livre Urinário.....	36
III.3. ETAPAS ANALÍTICAS.....	37
III.3.1. Equipamentos, Reagentes e Métodos do Setor de Bioquímica.....	37
III.3.2. Equipamentos, Reagentes e Métodos do Setor de Hematologia.....	39
III.3.3. Equipamentos, Reagentes e Métodos do Setor de Imunologia.....	39
III.3.4. Equipamentos, Reagentes e Métodos do Setor de Hormônios.....	40
III.3.5. Equipamentos Reagentes e Métodos do Laboratório de Química Analítica (Departamento de Química da UFSC).....	40
III.4. ETAPAS PÓS-ANALÍTICAS.....	41
III.4.1. Cálculos do Setor de Bioquímica.....	41
III.4.2. Cálculos do Setor de Hematologia.....	41
III.4.3. Cálculos do Setor de Hormônios.....	42
III.4.4. Aprovação, Análise e Interpretação dos Resultados.....	42
III.5. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA.....	49
IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
IV.1. FUNDAMENTOS.....	51
IV.1.1. Semelhanças Intergrupo.....	51

IV.1.2. Diferenças Intergrupo.....	53
VI.2. ESTUDOS COMPLEMENTARES.....	56
IV.2.1. Medidas de Peso e Altura.....	56
IV.2.2. Medidas de Ventilação, Pulso e Pressão Arterial.....	57
IV.3. ESTUDOS LABORATORIAIS.....	61
IV.3.1. Dosagem de Proteínas Totais no Soro.....	61
IV.3.2. Dosagem de Albumina no Soro.....	62
IV.3.3. Relação Albumina/Globulina (Relação A/G).....	66
IV.3.4. Eletroforese de Proteínas - Fração Alfa-1.....	67
IV.3.5. Dosagem de Alfa-1 Glicoproteína Ácida (α -1AGP).....	68
IV.3.6. Dosagem de Alfa-1 Antitripsina (α -1AT).....	69
IV.3.7. Eletroforese de Proteínas -Fração Alfa 2.....	70
IV.3.8. Eletroforese de Proteínas - Fração Betaglobulina.....	73
IV.3.9. Dosagem de Transferrina.....	74
IV.3.10. Eletroforese de Proteínas - Fração Gamaglobulinas.....	75
IV.3.11. Dosagem de Imunoglobulinas.....	77
IV.3.12. Leucograma - Considerações Gerais sobre Imunidade Inata.....	83
IV.3.13. Leucograma - Contagem de Leucócitos Totais em Sangue Periférico (Células/ml).....	84
IV.3.14. Leucograma - Contagem e Percentual de Granulócitos Neutrófilos no Sangue Periférico.....	85
IV.3.15. Leucograma - Contagem e Percentual de Linfócitos no Sangue Periférico.....	87
IV.3.16. Linfócitos T e Subtipos de Linfócitos.....	88
IV.3.17. Considerações Gerais sobre Fagócitos.....	93
IV.3.18. Leucograma - Contagem e Percentual de Monócitos no Sangue Periférico.....	94
IV.3.19. Análise de fagócitos estratificada por sexo.....	95
IV.3.20. Leucograma - Contagem e Percentual de Granulócitos Eosinófilos no Sangue Periférico.....	97
IV.3.21. Leucograma - Contagem e Percentual de Granulócitos Basófilos no Sangue Periférico.....	98
IV.3.22. Eritrograma - Contagem de Eritrócitos.....	102
IV.3.23. Eritrograma – Hematócrito.....	103
IV.3.24. Volume Globular Médio (VGM).....	104
IV.3.25. Dosagem de Hemoglobina.....	104
IV.3.26. Hemoglobina Globular Média.....	105
IV.3.27. Concentração de Hemoglobina Globular Média.....	106
IV.3.28. Contagem e Percentual de Reticulócitos.....	108
IV.3.29. Contagem de Plaquetas.....	112
IV.3.30. Dosagem de Ferro Sérico.....	113
IV.3.31. Capacidade de Transporte Livre do Ferro (CTLF).....	113
IV.3.32. Capacidade de Transporte Total do Ferro (CTFT).....	114
IV.3.33. Índice de Saturação da Transferrina.....	115
IV.3.34. Dosagem de Ferritina.....	116
IV.3.35. Dosagem de Zinco Sérico.....	119
IV.3.36. Dosagens de Hormônios.....	123
IV.3.37. Cortisol Urinário.....	128
IV.3.38. Dosagem de Colesterol Total.....	132
IV.3.39. Dosagem de HDL-Colesterol.....	134
IV.3.40. Dosagem de LDL-Colesterol.....	135

IV.3.41. Relação Colesterol Total/ HDL.....	136
IV.3.42. Relação LDL/HDL.....	137
IV.3.43. Dosagem de Triglicerídeos.....	137
V. CONCLUSÕES.....	139
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	140
ANEXOS.....	152

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	- MEDICAÇÃO UTILIZADA PELOS PACIENTES.....	29
TABELA 1.1.1	- ANÁLISE INTERGRUPO DO SEXO.....	51
TABELA 1.1.2	- ANÁLISE INTERGRUPO DA IDADE.....	51
TABELA 1.1.3	- ANÁLISE INTERGRUPO DO ESTADO MENTAL.....	53
TABELA 1.2.1	- ANÁLISE INTERGRUPO DA INTENSIDADE DA DEPRESSÃO....	54
TABELA 1.2.2	- ANÁLISE INTERGRUPO DA INTENSIDADE DA ANSIEDADE.....	55
TABELA 1.3	- DIFERENÇAS E SEMELHANÇAS INTERGRUPO -fundamentos do estudo.....	56
TABELA 2.1	-ANÁLISE INTERGRUPO DO PESO (E DA ALTURA EM MULHERES).....	57
TABELA 2.2.1	- ANÁLISE INTERGRUPO PARA MEDIDAS DE VENTILAÇÃO.....	57
TABELA 2.2.2	- ANÁLISE INTERGRUPO (SUBGRUPO FEMININO) PARA PULSO E PRESSÃO ARTERIAL.....	58
TABELA 2.2.3	-ANÁLISE INTERGRUPO (SUBGRUPO MASCULINO) DAS MEDIANAS DE PULSO E PRESSÃO ARTERIAL.....	59
TABELA 3.1	-ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE PROTEÍNAS TOTAIS.....	61
TABELA 3.2	- ANÁLISE INTERGRUPO DA ALBUMINEMIA EM g/dl.....	64
TABELA 3.2.1	- ANÁLISE INTERGRUPO DA ALBUMINEMIA EM PERCENTUAL.....	64
TABELA 3.3	- ANÁLISE INTERGRUPO DA RELAÇÃO A/G.....	66
TABELA 3.4	- ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE ALFA-1.....	68
TABELA 3.4.1	- ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE ALFA-1 (EM g/dl) NO SEXO FEMININO.....	68
TABELA 3.5	- ANÁLISE INTERGRUPO DA RELAÇÃO α -1 GPA/ VSR.....	69
TABELA 3.6	-ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE ALFA-1-ANTITRIPSINA.....	70
TABELA 3.7	- ANÁLISE INTERGRUPO DA ALFA-2 GLOBULINAS EM g/dl.....	72
TABELA 3.7.1	- ANÁLISE INTERGRUPO DA ALFA-2 GLOBULINAS EM %.....	72
TABELA 3.8	- ANÁLISE INTERGRUPO DA BETAGLOBULINA EM g/dl.....	74
TABELA 3.8.1	- ANÁLISE INTERGRUPO DA BETAGLOBULINA EM %.....	74
TABELA 3.9	- ANÁLISE INTERGRUPO DA TRANSFERRINA.....	75
TABELA 3.10	- ANÁLISE INTERGRUPO DA FRAÇÃO γ -GLOBULINAS EM g/dl.....	76
TABELA 3.10.1	- ANÁLISE INTERGRUPO DA FRAÇÃO γ -GLOBULINAS (%).....	76
TABELA 3.11.1	- ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE IgG TOTAL EM mg/dl.....	78
TABELA 3.11.2	- ANÁLISE INTERGRUPO DA IgM TOTAL.....	80
TABELA 3.11.2.1	-ANÁLISE INTERGRUPO DA IgM TOTAL NO SEXO MASCULINO.....	80
TABELA 3.11.3	- ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE IgA TOTAL.....	81
TABELA 3.11.4	- ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE IgE TOTAL.....	83
TABELA 3.13	-ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE LEUCÓCITOS/ml.....	84
TABELA 3.14	-ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE NEUTRÓFILOS-SEGMENTADOS/ml.....	86
TABELA 3.14.1	-ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE NEUTRÓFILOS-SEGMENTADOS.....	86
TABELA 3.15	- ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS/ml.....	88
TABELA 3.15.1	- ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE LINFÓCITOS.....	88

TABELA 3.16.2	- ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS CD3.....	89
TABELA 3.16.2.1	- ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE LINFÓCITOS CD3.....	90
TABELA 3.16.3	- ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DOS LINFÓCITOS CD4.....	91
TABELA 3.16.3.1	- ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DOS LINFÓCITOS CD4.....	91
TABELA 3.16.4	-ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DOS LINFÓCITOS CD8.....	91
TABELA 3.16.4.1	-ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DOS LINFÓCITOS CD8.....	91
TABELA 3.16.5	- ANÁLISE INTERGRUPO DA RELAÇÃO CD4/CD8.....	92
TABELA 3.18	- ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE MONÓCITOS/ml.....	94
TABELA 3.18.1	- ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE MONÓCITOS.....	94
TABELA 3.18.2	- ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE MONÓCITOS/ml NO SUBGRUPO FEMININO.....	94
TABELA 3.19	-ANÁLISE INTERGRUPO DOS FAGÓCITOS/ml SUBGRUPO FEMININO.....	95
TABELA 3.19.1	-ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE FAGÓCITOS – SUBGRUPO FEMININO.....	95
TABELA 3.20	-ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE GRANULÓCITOS EOSINÓFILOS/ml.....	98
TABELA 3.20.1	-ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE GRANULÓCITOS EOSINÓFILOS.....	98
TABELA 3.21.2	- ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE BASÓFILOS/ml.....	100
TABELA 3.21.2.1	- ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE BASÓFILOS.....	101
TABELA 3.22	-ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE ERITRÓCITOS DO SEXO FEMININO.....	102
TABELA 3.23	-ANÁLISE INTERGRUPO DO HEMATÓCRITO DO SEXO FEMININO.....	103
TABELA 3.24	- ANÁLISE INTERGRUPO DO VGM.....	104
TABELA 3.25	-ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE HEMOGLOBINA NO SEXO FEMININO.....	105
TABELA 3.26	- ANÁLISE INTERGRUPO DA HGM DO SEXO FEMININO.....	106
TABELA 3.27	- ANÁLISE INTERGRUPO DA CHGM DO SEXO FEMININO.....	106
TABELA 3.28.3	- ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE RETICULÓCITOS NO SEXO FEMININO.....	110
TABELA 3.28.3.1	-ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE RETICULÓCITOS NO SEXO FEMININO.....	111
TABELA 3.29	- ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE PLAQUETAS.....	112
TABELA 3.30	- ANÁLISE INTERGRUPO (SUBGRUPO FEMININO) DA DOSAGEM DE FERRO.....	113
TABELA 3.31	-ANÁLISE INTERGRUPO DA CAPACIDADE DE TRANSPORTE LIVRE DO FERRO NO SEXO FEMININO.....	114
TABELA 3.32	-ANÁLISE INTERGRUPO (SUBGRUPO FEMININO) DA CAPACIDADE DE LIGAÇÃO DE FERRO TOTAL.....	114
TABELA 3.33	-ANÁLISE INTERGRUPO DA SATURAÇÃO DA TRANSFERRINA NO SEXO FEMININO.....	116

TABELA 3.34	-ANÁLISE INTERGRUPO DA FERRITINA NO SEXO MASCULINO.....	117
TABELA 3.35.3	- ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE ZINCO EM $\mu\text{g/ml}$ NO SEXO FEMININO.....	121
TABELA 3.36.1	- ANÁLISE INTERGRUPO DE TSH EM $\mu\text{IU/ml}$	123
TABELA 3.36.2	-ANÁLISE INTERGRUPO DA RELAÇÃO PROLACTINA/VALOR SUPERIOR DE REFERÊNCIA.....	125
TABELA 3.36.3	-ANÁLISE INTERGRUPO DO CORTISOL EM $\mu\text{g/dl}$ NO SEXO FEMININO.....	126
TABELA 3.37.2	-ANÁLISE INTERGRUPO DO <i>CORTISOL CORRIGIDO</i> DAS 22 ÀS 23 HORAS (μG).....	130
TABELA 3.37.3	-ANÁLISE INTERGRUPO DO CORTISOL CORRIGIDO DAS 7 ÀS 8 HORAS (μg).....	131
TABELA 3.37.4	-ANÁLISE INTERGRUPO DO CORTISOL CORRIGIDO DE 12 HORAS ($\mu\text{g}/12$ HORAS).....	131
TABELA 3.38	- ANÁLISE INTERGRUPO DO COLESTEROL TOTAL.....	133
TABELA 3.39	- ANÁLISE INTERGRUPO DO HDL-COLESTEROL EM mg/dl	134
TABELA 3.40	- ANÁLISE INTERGRUPO DO LDL-COLESTEROL.....	135
TABELA 3.41	- ANÁLISE INTERGRUPO DO COLESTEROL TOTAL/ HDL.....	136
TABELA 3.42	- ANÁLISE INTERGRUPO DA RELAÇÃO LDL/HDL.....	137
TABELA 3.43	- ANÁLISE INTERGRUPO DE TRIGLICERÍDEOS EM mg/dl	138

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1	- ALGUNS TIPOS DE MARCADORES BIOLÓGICOS.....	17
QUADRO 2	- NUMERO DE INDIVÍDUOS DOS GRUPOS E SUBGRUPOS..	33
FIGURA 3.2	- ALBUMINEMIA (EM g/dl).....	63
FIGURA 3.2.1	- ALBUMINEMIA (EM PERCENTUAL).....	63
FIGURA 3.5	- RELAÇÃO ENTRE AS DOSAGENS DE α -1 GPA e o VSR.....	69
FIGURA 3.7	-FRAÇÃO ALFA-2 GLOBULINAS EM VALORES ABSOLUTOS.....	71
FIGURA 3.7.1	-FRAÇÃO ALFA-2 GLOBULINAS EM VALORES PERCENTUAIS.....	72
FIGURA 3.22	- CONTAGEM DE ERITRÓCITOS SEXO FEMININO.....	102
FIGURA 3.23	- HEMATÓCRITO DO SEXO FEMININO.....	103
FIGURA 3.26	- HEMOGLOBINA GLOBULAR MÉDIA DO SEXO FEMININO.	105
FIGURA 3.28.3	- PERCENTUAL DE RETICULÓCITOS NO SEXO FEMININO.....	111
FIGURA 3.28.3.1	-CONTAGEM DE RETICULÓCITOS NO SEXO FEMININO.....	112
FIGURA 3.32	- CAPACIDADE DE TRANSPORTE TOTAL DO FERRO SEXO FEMININO.....	115
FIGURA 3.35.3.1	-RELAÇÃO ENTRE ALBUMINA E ZINCO NO SEXO FEMININO.....	122
FIGURA 3.35.3.2	- RELAÇÃO ENTRE FERRO E ZINCO NO SEXO FEMININO.....	122
FIGURA 3.36.3	- CORTISOL BASAL SÉRICO NO SUBGRUPO FEMININO EM EPISÓDIO DE TDM.....	126
FIGURA 3.38	- DOSAGEM DE COLESTEROL TOTAL.....	133
FIGURA 3.40.1	- DOSAGEM DE LDL-COLESTEROL NO SEXO FEMININO...	135

LISTA DE ABREVIATURAS

AAT; α -1AT	- Alfa-1 antitripsina
α -1AGP	- Alfa-1 glicoproteína ácida
ACTH	- Hormônio adrenocorticotrófico
ANOVA	- Análise de Variância
BDNF	- Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CBG	- Globulinas transportadoras de cortisol
CC	- Clearance de Creatinina
CD4	- Grupo de diferenciação 4 (Linfócito T auxiliar)
CD8	- Grupo de diferenciação 8 (Linfócito T citotóxico)
CID-10	- Classificação Internacional de Doenças - Décima edição
CEPSH	- Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos
CHGM	- Concentração de hemoglobina globular média
CLFL; CTFL	- Capacidade de Ligação do Ferro Livre, ou de transporte
CLFT; CTFT	- Capacidade de Ligação de Ferro Total, ou de transporte total
COMT	- Catecol-O-metil-transferase
CRH	- Hormônio liberador de corticotrofina
CST	- Teste de estimulação com Clonidina
CUC	- Cortisol urinário corrigido
DA	- Dopamina
DM	- Depressão Maior
DP	- Desvio padrão
DSM-IV	- Manual de diagnóstico e estatística (de transtornos mentais) –4 ^a edição
DST	- Teste de Supressão da Dexametasona
EDTA	- Ácido tetracético de etilenodiamino
Epo	- Eritropoetina
GH	- Hormônio do crescimento
HAM-A	- Escala de Hamilton - Ansiedade
HAM-D	- Escala de Hamilton - Depressão

Hb; HGB	- Hemoglobina
HGM	- Hemoglobina globular média
HDL	- Lipoproteína de alta densidade
HPA	- Hipotálamo - pituitária - adrenal
HPT	- Hipotálamo-pituitária-tireóide
HVA	- Ácido homovanílico
Ig	- Imunoglobulinas
IgA	- Imunoglobulina A
IL-1	- Interleucina 1
IL-1Ra	- Antagonista do receptor da interleucina 1
IMC	- Índice de Massa Corporal
IRS	- Sistema de resposta inflamatória
LC	- Locus Coeruleus
LCR	- Líquido Cefalorraquidiano
LDL	- Lipoproteína de baixa densidade
LES	- Lupus Eritematoso Sistêmico
MAO	- Monoamino oxidase
MEM; MINI	- Mini exame do estado mental
MHC	- Complexo maior de histocompatibilidade
MHPG	- 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenoglicol
NA	- Noradrenalina
NK	- Células natural Killer
NMDARs	- N-metil-D-aspartato
nNOS	- Oxido Nítrico Sintase Neuronal
P.A	- Para análise
PA	- Pressão Arterial
PLT	- Plaquetas
POP	- Procedimento Operacional Padrão
PPTDM	- Pacientes portadores de transtorno depressivo maior
PRL	- Prolactina
RBC	- Células Vermelhas

RDW	- Distribuição de diâmetro dos eritrócitos
REM	- Movimentos rápidos do globo ocular
RFG	- Ritmo de Filtração Glomerular
SASC	- Serviço de Atendimento à Saúde da Comunidade Universitária
SC	- Superfície Corporal
SCF	- Fator estimulador de célula
SNC	- Sistema Nervoso Central
TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido
TDM	- Transtorno Depressivo Maior
TNF- α	- Fator de necrose tumoral alfa
TRH	- Hormônio liberador de tireotropina
TRP	- Triptofano
TSH	- Hormônio estimulador da tireóide
VGM	- Volume globular médio
VLDL	- Lipoproteína de muito baixa densidade
VMA	- Ácido vanilmandélico
VSR	- Valor Superior de Referência
WBC	- Células brancas
5-HT	- 5-hidroxitriptamina ou Serotonina
5-HIAA	- 5-hidroxiindolacético

LISTA DE SÍMBOLOS

@	- Arroba
° C	- Graus Celsius
%	- Por Cento
a.m	- (Anti Meridium) Para Horários Anteriores Ao Meio-Dia
fl	- Fentolitros
g/dl	- Gramas por Decilitro
g/l	- Gramas por Litro
gts/dia	- Gotas por Dia
mA	- Microgramas por Mililitro
m ²	- Metro quadrado
mm ³	- Milímetro cúbico
meq/l	- Miliequivalentes por Litro
mg/dia	- Miligramas por Dia
mg/dl	- Miligramas por Decilitro
ml/Min	- Mililitros por Minuto
ml	- Mililitros
mmol/l	- Milimol/Litro
μg/ml	- Microgramas por Mililitro
μg/dl	- Microgramas por Decilitro
μUI/ml	- Microunidades Internacionais por Mililitro
μU/ ml	- Microunidades por Mililitro
μl	- Microlitros
ng/ml	- Nanogramas por Mililitro
nm	- Nanômetro
rpm	- Rotações por Minuto
v/v	- Relação Volume/Volume
UI/ml	- Unidades Internacionais por Mililitro
v'	- Volume Minuto

RESUMO

O estudo da literatura demonstrou que o Transtorno Depressivo Maior é acompanhado por resposta de fase aguda, caracterizada por concentrações significativamente maiores (em relação ao grupo controle) de proteínas de fase aguda, tais como a alfa-1-glicoproteína ácida e alfa-1-antitripsina, bem como diminuição na concentração de albumina, transferrina e proteínas totais. Demonstrou-se que as alterações mencionadas refletem-se no eletroforetograma de proteínas séricas. Nesta pesquisa, onde a amostra denominada "estudo" foi composta por 32 pacientes ambulatoriais do núcleo de Psiquiatria do HU da UFSC, diagnosticados com base no CID-10 e classificados como portadores de transtorno depressivo maior –de moderado a severo (pontuação média = 38) com base na escala de depressão de Hamilton (HAM-D); e a amostra denominada "controle" foi composta por 30 voluntários saudáveis, tais achados foram, em sua maioria, replicados. Encontraram-se alterados apenas no subgrupo feminino, a banda α -1 e alfa-2 da eletroforese, as concentrações de alfa-1 antitripsina (α -1AT) e alfa-1 glicoproteína ácida (α -1GPA), todos com valores mais altos; a albumina e o zinco sérico com valores mais baixos; no hemograma número maior de leucócitos, e das subpopulações neutrófilos, monócitos e basófilos; o número de hemácias e o hematócrito foram maiores significativamente; a hemoglobina globular média (HGM) esteve diminuída significativamente. A contagem de reticulócitos foi maior. Os linfócitos totais e os subtipos CD3, CD4 e CD8 não apresentaram diferenças significativas. As imunoglobulinas IgA, IgG, IgM e IgE foram encontradas semelhantes ao grupo controle. A fração betaglobulina e a transferrina, bem com a CLFT (capacidade de ligação do ferro total) foram encontradas maiores. Porém, a ferritina, a IgM e o índice de saturação da transferrina, foram demonstrados aumentados apenas no subgrupo masculino. O ferro apresentou uma ligeira tendência a estar aumentado no subgrupo feminino, mas a CLFL (capacidade de ligação do ferro livre) apresentou-se semelhante. O estudo dos lipídeos séricos demonstrou concentrações de colesterol total e da fração LDL-colesterol elevados, em relação ao grupo controle. A concentração de triglicerídeos e de HDL-colesterol foi encontrada semelhante entre os grupos. Os hormônios TSH, prolactina, além de cortisol urinário de 12 horas (corrigido pelo RFG) resultaram em valores semelhantes, porém o cortisol basal sérico encontrou-se diminuído no subgrupo feminino.

Palavras chaves: depressão, imunidade, transtorno depressivo maior, hormônios, marcadores biológicos, transtorno afetivo.

ABSTRACT

Many studies have shown that an acute phase reaction (APR) is a part of that of major depression, and is characterized by significantly higher levels (compared with the control group) of acute phase proteins (APPs), as well as lower levels of serum albumin and transferin. The present study was carried out on patients suffering from depression. Our study-group sample was composed of 32 outpatients, their selection being based on CID-10 criteria in the Psychiatry Center of the University Hospital (HU) of the Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). They were classified as having had a moderate to severe episode of major depression (mean score = 38), based on the Hamilton depression scale (HAM-D). The control group consisted of 30 healthy volunteers. In the present study, most of these findings were confirmed. There were broader α -1 and α -2 bands on electrophoretograms under conditions for serum proteins; higher concentrations of α -1AT and α -1AGP and lower levels of serum albumin. A leukogram showed a significantly higher number of peripheral leukocytes, granulocytes monocytes, absolute and relative numbers of basophiles. A erythrogram showed a significantly higher number of erythrocytes, and a higher hematocrit, but the mean corpuscular hemoglobin (MCH) was lower. The number of reticulocytes was found higher. The lymphocyte sub-types CD3, CD 4 and CD8 levels were not altered. Serum zinc levels were significantly lower. Total binding iron capacity (TIBC) and transferrin levels were found in higher levels. The saturation index (SI) of transferrin was found to be normal, but not for the male sub-group, in which SI and ferritin were found higher. The immunoglobulins IgA, IgG and IgM (except for the male sub-group) and IgE were found to be unaltered. Studies on the serum lipids showed higher concentrations of total cholesterol. The mean serum level of triglycerides and of HDL-cholesterol were not significantly different. Studies on hormones were also performed. TSH, prolactin and 12 hours urinary cortisol levels were not significantly different, but the basal morning serum cortisol was found lower.

Key words: major-depression, immunity, biological markers, hormones, affective disorder.

I. INTRODUÇÃO

I.1. TRANSTORNOS MENTAIS

Encarar a conduta aberrante como doença é um fenômeno relativamente recente na história da civilização ocidental. Somente no século XVII, a custódia dos alienados passou da responsabilidade da Igreja para a então nascente Psiquiatria. Embora a postura oficial seja a da medicalização, ainda hoje coexistem as atitudes que se baseiam no conhecimento científico e as concepções mágicas da doença. Principalmente quando falham os tratamentos médicos convencionais, recorrem-se freqüentemente aos passes, cirurgias espirituais e pajelanças (GRAEFF, 1999).

A lista de categorias do CID-10 - Classificação de transtornos mentais e de comportamento, que trata dos transtornos mentais e comportamentais (letra F com subclassificação de F00 a F99) classifica os transtornos* mentais em sete itens, listados a seguir:

- **F00-F09** *Transtornos mentais orgânicos, inclusive os sintomáticos;*
- **F10-F19** *Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substância psicoativa;*
- **F20-F29** *Esquizofrenia, transtornos esquizotípicos e transtornos delirantes;*
- **F30-F39** *Transtornos do humor [afetivos];*
- **F40-F48** *Transtornos neuróticos, transtornos relacionados com o "stress" e transtornos somatoformes;*
- **F50-F59** *Síndromes comportamentais associadas a disfunções fisiológicas e a fatores físicos;*
- **F60-F69** *Transtornos da personalidade e do comportamento do adulto.*

* O termo "transtorno" é usado pela classificação internacional de doenças, de forma a evitar problemas inerentes ao uso de termos tais como "doença" ou "enfermidade". "Transtorno" não é um termo exato, porém é usado para indicar a existência de um conjunto de sintomas ou comportamentos clinicamente reconhecível associado, na maioria dos casos, a sofrimento e interferência com funções pessoais.

I.2. TRANSTORNOS DO HUMOR (OU AFETIVOS)

I.2.1. Conceito

Todo ser humano apresenta flutuações de afeto em resposta a eventos da sua vida cotidiana. Em algumas pessoas, no entanto, essas respostas assumem um caráter inadequado em termos de severidade, persistência ou circunstâncias desencadeadoras, caracterizando, assim, a ocorrência de um transtorno afetivo. O mais comum desses transtornos, denominado genericamente de "depressão", é caracterizado por uma ampla variedade de sintomas que podem incluir sentimentos de tristeza, autodepreciação, desvalorização, abandono, culpa, desesperança, idéias de suicídio, apatia, incapacidade de sentir prazer e mesmo uma angústia que suplanta qualquer experiência humana normal e possui um caráter emocional extremamente doloroso (GUIMARÃES, 1999).

I.2.2. Classificação (CID-10)

De acordo com o CID-10 os transtornos afetivos, ou do humor (F30-39) são subclassificados em 7 categorias, listadas a seguir:

I.2.2.1. Episódio maníaco (F30):

O qual pode ser F 30.0 - Hipomania; F30. 1 - Mania sem sintomas psicóticos e F 30.2 - Mania com sintomas psicóticos.

I.2.2.2. Transtorno afetivo bipolar (F31):

Transtorno caracterizado por dois ou mais episódios nos quais o humor e o nível de atividade do sujeito estão profundamente perturbados, sendo que este distúrbio consiste em algumas ocasiões de uma elevação do humor e aumento da energia e da atividade (hipomania ou mania) e em outras, de um rebaixamento do humor e de redução da energia e da atividade (depressão). Pacientes que sofrem somente de episódios repetidos de hipomania ou mania são classificados como bipolares.

I.2.2.3. Episódios depressivos (F32):

Nos episódios típicos de cada um dos três graus de depressão: leve, moderado ou grave, o paciente apresenta um rebaixamento do humor, redução da energia e diminuição da atividade. Existe alteração da capacidade de experimentar o prazer, perda de interesse, diminuição da capacidade de concentração, associadas em geral a fadiga importante, mesmo após um esforço mínimo. Observam-se em geral problemas do sono e diminuição do apetite. Existe quase sempre uma diminuição da auto-estima e da autoconfiança e freqüentemente idéias de culpabilidade e ou de indignidade, mesmo nas formas leves. O humor depressivo varia pouco de dia para dia ou segundo as circunstâncias e pode se acompanhar de sintomas ditos "somáticos", por exemplo, perda de interesse ou prazer, despertar matinal precoce, várias horas antes da hora habitual de despertar, agravamento matinal da depressão, lentidão psicomotora importante, agitação, perda de apetite, perda de peso e perda da libido. O número e a gravidade dos sintomas permitem determinar três graus de um episódio depressivo: leve, moderado e grave.

I.2.2.3.1. Episódio depressivo leve (F32. 0):

No episódio depressivo leve geralmente estão presentes ao menos dois ou três dos sintomas citados anteriormente. O paciente usualmente sofre com a presença destes sintomas, mas provavelmente será capaz de desempenhar a maior parte das atividades.

I.2.2.3.2. Episódio depressivo moderado (F32. 1):

No episódio depressivo moderado geralmente estão presentes quatro ou mais dos sintomas citados anteriormente e o paciente aparentemente tem muita dificuldade para continuar a desempenhar as atividades de rotina.

I.2.2.3.3. Episódio grave sem sintomas psicóticos (F32. 2):

Episódios depressivos onde vários dos sintomas são marcantes e angustiantes, tipicamente a perda da auto-estima e idéias de desvalia ou culpa. As

idéias e os atos suicidas são comuns e observa-se em geral uma série de sintomas "somáticos".

I.2.2.3.4. Episódio grave com sintomas psicóticos (F32.3):

Episódio depressivo correspondente à descrição de um episódio depressivo grave (F32.2) mas acompanhado de alucinações, idéias delirantes, de uma lentidão psicomotora ou de estupor de uma gravidade tal que todas as atividades sociais normais tornam-se impossíveis; pode existir o risco de morrer por suicídio, de desidratação ou de desnutrição. As alucinações e os delírios podem não corresponder ao caráter dominante do distúrbio afetivo.

I.2.2.3.5. Outros episódios depressivos (F32.8)

I.2.2.3.6. Episódio depressivo não especificado (F32.9)

I.2.2.4. Transtorno depressivo recorrente (F33):

Transtorno caracterizado pela ocorrência repetida de episódios depressivos correspondentes à descrição de um episódio depressivo (F32. -) na ausência de todo antecedente de episódios independentes de exaltação de humor e de aumento de energia (mania). O transtorno pode, contudo, comportar breves episódios caracterizados por um ligeiro aumento de humor e da atividade (hipomania), sucedendo imediatamente a um episódio depressivo, e por vezes precipitados por um tratamento antidepressivo. As formas mais graves do transtorno depressivo recorrente (F33. 2 e F33. 3) apresentam numerosos pontos comuns com os conceitos anteriores da depressão maníaco-depressiva, melancolia, depressão vital e depressão endógena. O primeiro episódio pode ocorrer em qualquer idade, da infância à senilidade, sendo que o início pode ser agudo ou insidioso e a duração variável de algumas semanas a alguns meses. O risco de ocorrência de um episódio maníaco não pode jamais ser completamente descartado em um paciente com um transtorno depressivo recorrente, qualquer que seja o número de episódios depressivos apresentados. Em caso de ocorrência de um episódio maníaco, o diagnóstico deve ser alterado pelo de transtorno afetivo bipolar (F31. -). Os

transtornos recorrentes compreendem as seguintes categorias: F33. 0 transtorno depressivo recorrente, episódio atual leve; F33. 1 transtorno depressivo recorrente, episódio atual moderado; F33. 2 transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos; F33.3 transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave com sintomas psicóticos; F33.4 transtorno depressivo recorrente, atualmente em remissão; F33.8 Outros transtornos depressivos recorrentes; F33.9 transtorno depressivo recorrente sem especificação.

I.2.2.5. Transtorno persistente do humor (F34):

Transtornos do humor persistentes e habitualmente flutuantes, nos quais os episódios individuais não são suficientemente graves para justificar um diagnóstico de episódio maníaco ou de episódio depressivo leve. Como persistem por anos e, por vezes, durante a maior parte da vida adulta do paciente, levam, contudo a um sofrimento e à incapacidade consideráveis. Em certos casos, episódios maníacos ou depressivos recorrentes ou isolados podem se superpor a um transtorno afetivo persistente.

I.2.2.5.1 Ciclotimia (F34. 0):

Instabilidade persistente do humor que comporta numerosos períodos de depressão ou de leve elevação nenhum deles suficientemente grave ou prolongado para responder aos critérios de um transtorno afetivo bipolar (F31. -) ou de um transtorno depressivo recorrente (F33. -). O transtorno se encontra freqüentemente em familiares de pacientes que apresentam um transtorno afetivo bipolar. Algumas pessoas ciclotímicas apresentarão elas próprias posteriormente um transtorno afetivo bipolar.

I.2.2.5.2 Distímia (F34.1):

Rebaixamento crônico do humor, persistindo ao menos por vários anos, mas cuja gravidade não é suficiente ou na qual os episódios individuais são muito curtos para responder aos critérios de transtorno depressivo recorrente grave, moderado ou leve (F33.-).

I.2.2.6. Outros transtornos do humor [afetivos] (F 38).

I.2.2.7. Transtorno do humor [afetivo] não especificado (F39).

I.2.3. Diagnóstico da "Depressão Maior" ou "Transtorno Depressivo Maior".

No presente trabalho a equipe médica empregou a classificação do CID-10 para o diagnóstico e classificação dos pacientes. Porém o conceito do DSM-IV "Depressão Maior" (DM) ou "Transtorno Depressivo Maior" (TDM) será exposto a seguir, devido aos critérios de inclusão (vide Material e Métodos), que estabeleceram pontuação mínima de 20 na escala de Hamilton, compatível com depressão moderada a severa e, em geral, enquadrando os pacientes no diagnóstico de transtorno depressivo maior ou em episódio de depressão maior.

Para ser considerado um episódio de depressão maior, o mesmo deve ser acompanhado por sofrimento ou prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo. O grau de prejuízo associado com um episódio depressivo maior varia, mas mesmo nos casos leves deve haver um sofrimento clinicamente significativo ou alguma interferência no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes. Se o prejuízo é grave, a pessoa pode perder a capacidade de funcionar social ou profissionalmente. Em casos extremos, pode haver incapacidade de exercer os mínimos cuidados pessoais (p. ex., alimentar-se ou vestir-se) ou de manter uma higiene pessoal mínima (DSM-IV-TR, 2002).

I.2.3.1. Quesito "A" para o diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior

Pelo menos um dos sintomas deve ser (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer. Não devem ser incluídos sintomas nitidamente devidos a uma condição médica geral ou alucinações ou delírios incongruentes com o humor.

- *Humor deprimido a maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (p.ex., sente-se triste ou vazio) ou observação feita por terceiros (p.ex. chora muito). **Nota:** Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.*

A característica essencial de um episódio Depressivo Maior é um período mínimo de 2 semanas, durante as quais há um humor deprimido ou perda de interesse ou prazer por quase todas as atividades. Em alguns indivíduos que se queixam de se sentirem indiferentes ou ansiosos, a presença de um humor deprimido pode ser inferida a partir da expressão facial e do modo de portar-se.

- *Acentuada diminuição no interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (anedonia) (indicado por relato subjetivo ou observação feita por terceiros).*

A perda de interesse ou prazer quase sempre está presente, pelo menos em algum grau. Os indivíduos podem relatar menos interesse por passatempos, “não se importa mais”, ou a falta de prazer com qualquer atividade anteriormente considerada agradável. Em alguns indivíduos, há uma redução significativa nos níveis anteriores de interesse ou desejo sexual.

I.2.3.2. Quesito "B"

Dos sintomas listados a seguir, pelo menos quatro devem estar presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representarem uma alteração a partir do funcionamento anterior.

- *Perda ou ganho significativo de peso sem estar de dieta (p.ex., mais de 5% do peso corporal em 1 mês), ou diminuição ou aumento de apetite quase todos os dias. **Nota:** Em crianças, considerar incapacidade de apresentar os ganhos de peso esperados.*

O apetite geralmente está reduzido, sendo que muitos indivíduos sentem que precisam se forçar a comer. Quando as alterações no apetite são graves (em qualquer direção), pode haver uma perda ou ganho significativo de peso.

- *Insônia ou hipersônia quase todos os dias.*

A perturbação do sono mais comumente associado com um Episódio Depressivo Maior é a insônia, tipicamente intermediária (i. é, despertar durante a noite, com dificuldade para voltar a dormir), ou terminal (i. é, despertar muito cedo,

com incapacidade de conciliar o sono novamente). A insônia inicial (i. é, dificuldade para adormecer) também pode ocorrer. Com menor frequência, os indivíduos apresentam sonolência excessiva (hipersônia), na forma de episódios prolongados de sono noturno ou de sono durante o dia. Ocasionalmente, a razão pela qual o indivíduo busca tratamento pode ser a perturbação do sono.

- *Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).*

As alterações psicomotoras incluem agitação (p. ex., incapacidade de ficar sentado quieto, ficar andando sem parar, agitar as mãos, puxar e esfregar a pele, roupas ou outros objetos) ou retardo psicomotor (p. ex., discurso, pensamento ou movimentos corporais lentificados; maiores pausas antes de responder; fala diminuída em termos de volume, inflexão, quantidade ou variedade de conteúdos, ou mutismo). A agitação ou retardo psicomotor devem ser suficientemente graves a ponto de serem observáveis por outros, não representando meros sentimentos subjetivos.

- *Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.*

Diminuição da energia, cansaço e fadiga são comuns. O indivíduo pode relatar fadiga persistente sem esforço físico, e mesmo as tarefas mais leves parecem exigir um esforço substancial. Pode haver diminuição na eficiência para realizar tarefas.

- *Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante, quase todos os dias (não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente)).*

O sentimento de desvalia ou culpa associada com um Episódio Depressivo Maior pode incluir avaliações negativas e irrealistas do próprio valor, preocupações cheias de culpa ou rumações acerca de pequenos fracassos no passado. O sentimento de desvalia ou culpa pode assumir proporções delirantes.

- *Capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros).*

Muitos indivíduos relatam prejuízo na capacidade de pensar, concentrar-se ou tomar decisões. Essas pessoas podem mostrar-se facilmente distraídas ou queixar-se de dificuldades de memória.

- *Pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.*

Freqüentemente, pode haver pensamentos sobre morte, ideação suicida ou tentativas de suicídio. Esses pensamentos variam desde crença de que seria melhor estar morto, até pensamentos transitórios, porém recorrentes sobre cometer suicídio ou planos específicos para se matar. A frequência, intensidade e letalidade desses pensamentos podem ser bastante variáveis. Os indivíduos menos gravemente suicidas podem relatar pensamentos transitórios (de 1 a 2 minutos) e recorrentes (uma ou duas vezes por semana). As pessoas mais gravemente suicidas podem ter adquirido materiais (p.ex., corda ou arma de fogo) para serem usados na tentativa de suicídio e podem ter estabelecido um local e momento em que estarão isolados dos outros, de modo a poderem consumir o suicídio. Embora esses comportamentos estejam associados estatisticamente com tentativas de suicídio e possam ser úteis para a identificação de um grupo de alto risco, muitos estudos mostram que não é possível prever com precisão se ou quando determinado indivíduo com depressão tentará suicídio. As motivações para o suicídio podem incluir um desejo de desistir diante de obstáculos percebidos como insuperáveis ou um intenso desejo de terminar com um estado emocional excruciantemente doloroso percebido pela pessoa como interminável.

I.2.3.3. Quesito "C"

Os sintomas não devem satisfazer os critérios para o Episódio Misto.

I.2.4. Teorias sobre Transtorno Depressivo

I.2.4.1. A hipótese monoaminérgica da depressão

I.2.4.1.1 Neurônios noradrenérgicos

O neurônio noradrenérgico utiliza a noradrenalina (NA) como neurotransmissor. A maioria dos corpos celulares dos neurônios noradrenérgicos no cérebro localiza-se no tronco cerebral, em uma região conhecida como *locus coeruleus*, cuja função principal é determinar se a atenção está dirigida para o ambiente externo ou aos sistemas internos do corpo. Acredita-se que a NA e o *locus coeruleus* também desempenhem papel importante no controle, por parte do sistema nervoso central (SNC), da cognição, humor, emoções, movimentos e pressão arterial. Há uma hipótese de que a disfunção do *locus coeruleus* esteja subjacente aos transtornos em que haja interseção de humor e cognição como na depressão, na ansiedade e nos distúrbios da atenção e do processamento de informações. A síndrome de deficiência de NA é teoricamente caracterizada por diminuição da atenção, problemas na concentração e dificuldades específicas da memória e da velocidade de processamento de informações, além de retardo psicomotor, fadiga e apatia. Esses sintomas podem frequentemente acompanhar depressão e outros transtornos com comprometimento da atenção e da cognição, como o transtorno do déficit de atenção, a esquizofrenia e a doença de Alzheimer (STAHL, 2003).

I.2.4.1.2. Neurônios dopaminérgicos

Os neurônios dopaminérgicos utilizam o neurotransmissor dopamina (DA), sintetizado nos terminais nervosos dopaminérgicos por duas ou três enzimas que também sintetizam a NA (RANG, DALE, RITTER, 2001).

O neurônio dopaminérgico possui um transportador pré-sináptico (bomba de recaptação) que funciona de modo análogo ao transportador de NA. Por outro lado, as mesmas enzimas que destroem a NA destroem a DA (MAO E COMT). Os receptores dopaminérgicos também regulam a neurotransmissão dopaminérgica. Existem vários receptores dopaminérgicos, incluindo no mínimo cinco subtipos farmacológicos e várias outras isoformas moleculares, sendo o mais extensivamente

estudado o receptor D2, já que é estimulado por agonistas dopaminérgicos no tratamento do mal de Parkinson e bloqueado por antipsicóticos (antagonistas da dopamina) no tratamento da esquizofrenia (STAHL, 2003).

Evidências crescentes em estudos em animais e humanos sugeriram uma relação entre transmissão de dopamina no sistema nervoso central e depressão. Anedonia é um sintoma freqüente de depressão. A hipótese que a anedonia está associada a uma deficiência orgânica do sistema de recompensa de dopamina não foi apoiada experimentalmente. Mas, foi demonstrado que a deficiência orgânica de dopamina está associada com uma desordem de motivação (DAILLY et al. 2004).

I.2.4.1.3 Neurônios serotoninérgicos

O precursor da serotonina (5-HT) é o triptofano (da dieta), transportado ao cérebro a partir do plasma, o qual é convertido em 5-hidroxitriptofano pela ação da triptofano-hidroxilase (RANG, DALE e RITTER, 2001).

O quartel general dos corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos localiza-se na região do tronco denominada núcleo da rafe e as projeções que vão da rafe até o córtex frontal podem ser importantes na regulação do humor. As projeções até os gânglios basais, principalmente para os receptores 5HT2A, podem ajudar no controle dos movimentos, bem como nas obsessões e compulsões. As projeções da rafe até a região límbica podem estar envolvidas na ansiedade e no pânico (principalmente para os receptores pós-sinápticos 5HT2A e 5HT2C). Os centros do sono no tronco cerebral (receptores 5HT2A) regulam o sono, essencialmente o de ondas lentas. Os neurônios serotoninérgicos descendentes da medula espinhal podem ser responsáveis pelo controle de determinados reflexos da medula que fazem parte da resposta sexual como orgasmo e ejaculação. Os receptores periféricos 5HT3 e 5HT4 podem regular o apetite e outras funções gastrointestinais, como motilidade gastrintestinal. Juntando todas essas vias e funções, uma hipotética síndrome de deficiência serotoninérgica pode abranger depressão, ansiedade, pânico, fobias, obsessões, compulsões e “fissura” por alimentos (STAHL, 2003).

As teorias de depleção de aminas têm se tornado menos sustentável e os indícios bem mais complexos (MORENO E MACEDO-SOARES, 1991).

Parece verdadeira a idéia de que a depressão não pode ser atribuída exclusivamente ao hipofuncionamento desses neurotransmissores ou à diminuição de seus níveis no cérebro. Pode tratar-se de uma fisiopatologia multifatorial (BALLONE, 2002).

Um achado que suscitou dúvidas sobre a causa exclusiva da hipofunção de neurotransmissores foi que a deficiência de noradrenalina e/ou de serotonina, assim como de seus metabólitos no líquido cefalorraquidiano (LCR), no sangue ou na urina, nunca foi consistentemente demonstrada em pacientes depressivos, apesar dos múltiplos esforços nesse sentido. Os trabalhos que atestavam eventual deficiência de catecolaminas e metabólitos em pacientes deprimidos não eram confirmadas por outros estudos (BALLONE, 2002).

Desde que foi reconhecido, na década de 1960, que todos os antidepressivos clássicos aumentam a NA, DA e 5HT de uma forma ou de outra, a idéia original era de que um ou outro dos neurotransmissores, quimicamente conhecidos como monoaminas, poderia estar deficiente na depressão. Assim nasceu a hipótese monoaminérgica. Muito esforço foi despendido, para identificar as deficiências teoricamente previstas dos neurotransmissores monoaminérgicos. Esse esforço, até a presente data tem trazido resultados inconclusivos e, algumas vezes, confusos (STAHL, 2003).

Outro problema com a hipótese monoaminérgica é o fato de que o tempo para os efeitos antidepressivos sobre os neurotransmissores é muito diferente do tempo dos efeitos dos antidepressivos sobre o humor. Isto é, os antidepressivos aumentam as monoaminas imediatamente, mas há significativo retardo para o início de suas ações terapêuticas, o que, de fato, ocorrem muitos dias ou semanas depois de já haverem aumentado as monoaminas. Devido a essas e outras dificuldades, o foco da hipótese para a etiologia da depressão começa a se deslocar dos próprios neurotransmissores monoaminérgicos para seus receptores (STAHL, 2003).

1.2.4.2 A hipótese dos receptores de neurotransmissores

A teoria dos receptores postula que algo está errado com os receptores dos principais neurotransmissores monoaminérgicos. De acordo com essa teoria, a anormalidade desses receptores leva à depressão. O distúrbio dos receptores pode, por si só, ser causado pela depleção dos neurotransmissores monoaminérgicos.

Estudos indiretos sobre o funcionamento dos receptores, por meio de testes neuroendócrinos ou em tecidos periféricos como plaquetas ou linfócitos, em pacientes com transtorno depressivo maior sugeriram anormalidades em vários receptores (STAHL, 2003).

Existem dados sugestivos de que as alterações do sistema de neurotransmissores podem ocorrer como consequência de mudanças no número e/ou na sensibilidade dos neuroreceptores pré e pós-sinápticos no SNC, sem que haja, obrigatoriamente, uma alteração na quantidade do próprio neurotransmissor. As hipóteses baseadas na "deficiência" de neurotransmissores têm sido, pois, substituídas por hipóteses mais enfocadas nos neuroreceptores (BALLONE, 2002).

I.2.4.3. A hipótese monoaminérgica da expressão gênica

Outra teoria, baseada em observações, é que a depressão pode ser uma deficiência pseudomonoaminérgica devido à deficiência da transdução do sinal a partir do neurotransmissor monoaminérgico até o neurônio pós-sináptico, na presença de quantidades normais de neurotransmissor e receptor. Se houver deficiência nos eventos moleculares seqüenciais a partir da ocupação dos receptores pelo neurotransmissor, poderia haver resposta celular deficiente e, assim, constituir uma forma de deficiência pseudomonoaminérgica (isto é, o receptor e o neurotransmissor são normais, mas a transdução do sinal é, de alguma forma, falha). Os sistemas de segundo mensageiro, levando à formação de fatores de transcrição intracelulares que controlam a regulação gênica, poderiam ser os locais de funcionamento deficiente de sistemas monoaminérgicos. Um possível mecanismo que foi proposto como local de possível falha na transdução do sinal dos receptores monoaminérgicos é o gene-alvo do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Normalmente, o BDNF sustenta a viabilidade dos neurônios cerebrais, mas, sob estresse, é reprimido, levando à atrofia e possível apoptose de neurônios vulneráveis no hipocampo, quando o BDNF não é produzido. Isso, por sua vez, leva à depressão e às consequências de episódios depressivos repetidos, isto é, maior frequência de episódios e resposta cada vez menor ao tratamento. A vulnerabilidade induzida por estresse diminui a expressão dos genes que formam fatores neurotróficos como o BDNF, essenciais à sobrevivência de neurônios importantes (STAHL, 2003).

Os antidepressivos aumentam a expressão de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo de rato. Investigou-se se níveis de BDNF no soro poderiam ser usados como marcador biológico para depressão maior. Encontrou-se concentração de BDNF significativamente menor no grupo de deprimidos sem medicação ($17.6 \text{ ng/mL} \pm 9.6$) que nos tratados ($30.6 \text{ ng/mL} \pm 12.3$; $p = 0.001$) ou no grupo controle ($27.7 \text{ ng/mL} \pm 11.4$; $p = 0.002$). Em um exame preliminar, valores de BDNF reduzidos de três deprimidos sem medicação foram para níveis basais depois do tratamento. Esse estudo sugeriu que concentrações baixas de BDNF podem representar um papel central na patofisiologia da depressão maior e que antidepressivos podem aumentar as concentrações de BDNF em pacientes deprimidos (SHIMIZU et al. 2003).

I.2.4.4 A hipótese glutamatérgica

A exposição a estímulos estressantes aumenta a neurotransmissão glutamatérgica hipocampal (FERRERO, CERESETO, 2004).

Baixos níveis do mediador intracelular de ativação do receptor de glutamato, óxido nítrico sintase neuronal (nNOS) foram observados em *locus coeruleus* (LC) de pacientes diagnosticados com depressão maior. Esse achado implica anormalidades na sinalização de glutamato em depressão. Receptores que respondem a glutamato no LC incluem receptores ionotrópicos *N*-metil-D-aspartato (NMDARs). O NMDAR funcional é uma estrutura hetero-oligomérica composta de subunidades NR1 e NR2. Foram avaliadas possíveis mudanças em concentrações de NR1 e NR2C em depressão no LC e cerebelo. Quantidades de proteína NR2C foram significativamente mais altas no LC e modestamente, mas não significativamente elevadas no cerebelo de deprimidos comparados com os controles sugerindo alterações glutaminérgicas no LC (KAROLEWICZ, STOCKMEIER, ORDWAY, 2005).

Muitas evidências indicaram que o sistema glutamatérgico pode ser um alvo promissor para uma terapia antidepressiva moderna (PALUCHA e PILC, 2005).

I.2.4.5 A hipótese das neurocininas na disfunção emocional

Outra hipótese para a fisiologia da depressão e outros estados de disfunção emocional se relaciona às ações de uma classe relativamente nova de

neurotransmissores peptídicos denominados neurocininas (também denominados de taquicininas). Esta hipótese foi formulada por algumas observações de que um antagonista a uma das neurocininas (substância P) pode ter ações antidepressivas. Embora estes ainda estejam em fase inicial e nem todos confirmem os efeitos antidepressivos dos antagonistas da substância P, a possibilidade de que tais medicamentos possam ser eficazes na diminuição do sofrimento emocional deu início a uma corrida na busca de antagonistas para todas as três neurocininas conhecidas (*substância P e receptores de neurocinina 1, a neurocinina A (NK-A) e receptores de neurocinina 2; e a neurocinina B (NK-B) e receptores de neurocinina 3*), a fim de verificar se poderiam ter ações terapêuticas em ampla variedade de transtornos psiquiátricos. As neurocininas estão presentes nas regiões cerebrais ricas em monoaminas, o que sugere papel regulador potencial as neurocininas sobre os neurotransmissores monoaminérgicos reconhecidamente importantes em diversos transtornos psiquiátricos, bem como nos mecanismos de ação de vários psicotrópicos (STAHL, 2003).

Existem estudos sobre o envolvimento da substância P e outras taquicininas na modulação da depressão, e também na modulação da ansiedade (TEIXEIRA, et al. 1996; RIBEIRO, et al. 1999; BARETTA, ASSREUY, DE LIMA, 2001; GAVIOLI, CANTERAS, DE LIMA, 2002).

1.2.4.6 A hipótese das citocinas na depressão

A psiconeuroimunologia evidenciou a existência de vias de comunicação recíproca entre os sistemas nervoso, endócrino e imune. Dessa forma, aumentou o interesse no estudo do envolvimento do sistema imune em desordens psiquiátricas. A hipótese de citocinas na depressão implica em neuromodulação por citocinas pró-inflamatórias, que representam um fator chave na mediação das características comportamentais, neuroendócrinas e neuroquímicas da depressão. Esta visão foi apoiada por vários achados. A administração de citocinas pró-inflamatórias em animais induziu comportamento de náusea, que é um padrão de alteração de comportamento parecidos aos sintomas de comportamento de depressão em humanos. A ação central de citocinas pode ser considerada também na hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), perturbando a retroalimentação negativa de corticosteróides circulantes sobre o eixo HPA. As

citocinas podem reduzir os níveis de 5-HT abaixando a disponibilidade do precursor triptofano (TRP) por ativação da enzima metabolizante de TRP (enzima indolamine-2,3-dioxigenase - IDO), produzindo neurotransmissão serotoninérgica deficiente. Embora os efeitos centrais de citocinas pró-inflamatórias pareçam responder pela maioria dos sintomas da depressão, é preciso estabelecer se as citocinas representam um papel casual em depressão ou um epifenômeno sem significado principal (SCHIEPERS, WICHERS e MAES, 2005).

I.2.5. Marcadores Biológicos de Transtornos Afetivos

I.2.5.1 Generalidades

Segundo o DSM-IV-TR (2002), existem alterações em indivíduos com episódios depressivos maiores, constatados através de resultados laboratoriais anormais, em comparação com grupos controles. Entretanto estes achados laboratoriais não são diagnósticos de depressão maior.

A busca de “marcadores biológicos”, ou seja, de alterações biológicas que sejam manifestas através de exames laboratoriais, justifica-se pela necessidade de melhorar a confiabilidade e a validade dos procedimentos diagnósticos em Psiquiatria. Além disso, uma correta classificação do tipo de depressão permite uma melhor seleção do procedimento terapêutico, visto existirem medicamentos mais específicos para um ou outro neurotransmissor envolvido nos mecanismos da doença (MORENO e MACEDO-SOARES, 1991).

Medidas só se caracterizam como “marcadores biológicos” quando sua sensibilidade e especificidade vêm auxiliar o diagnóstico, prever a evolução, orientar a terapêutica e promover a seleção de subgrupos mais homogêneos de pacientes. O teste de supressão da dexametasona (DST), o teste do TRH e a latência do sono REM, embora satisfaçam a alguns desses critérios, estão ainda longe de serem “marcadores” ideais (DEL PORTO, 1991).

Segundo Moreno e Macedo-Soares (1991) as alterações biológicas nos transtornos de humor abrangem os sistemas monoaminérgicos (noradrenalina, serotonina ou 5-hidroxitriptamina, dopamina), endócrinos, a atividade enzimática, a estrutura e fisiologia das membranas (receptores e sítios de ligação) e outros neuromoduladores (peptídeos).

Também existem evidências de alterações de diversos neuropeptídeos, incluindo o hormônio liberador de corticotrofina (CRH). Em alguns indivíduos deprimidos, foram observados perturbações hormonais que incluem elevação de secreção de glicocorticóides (p.ex., níveis elevados de cortisol urinário livre ou não-supressão do cortisol do plasma pela dexametasona) e embotamento das respostas ao hormônio do crescimento, hormônio estimulador da tireóide e prolactina em vários testes de estimulação (DSM-IV-TR, 2002).

Na depressão existe uma interligação funcional entre vários sistemas, não sendo possível apontar um único fator com estabelecida relação de causa e efeito (MORENO e MACEDO-SOARES, 1991).

Foram estudados vários marcadores biológicos (DEL PORTO, 1991) e alguns deles estão listados no quadro 1:

QUADRO 1 – ALGUNS TIPOS DE MARCADORES BIOLÓGICOS

Marcador	Exemplo
Neurotransmissores e seus metabólitos	Dopamina → HVA Serotonina → 5-HIAA Noradrenalina → MHPG
Neuro-hormônios e Atividade endócrina	Resposta do GH a hipoglicemia induzida pela insulina Estímulo do GH pela clonidina Estímulo do TSH pelo TRH Supressão do cortisol pela dexametasona (DST)
Atividade enzimática	Atividade da MAO Atividade da COMT
Receptores nas membranas celulares	Receptores em plaquetas Receptores em linfócitos

FONTE: DEL PORTO, J. A. Marcadores Biológicos de depressão. **J Bras Psiqu**, 1991.

I.2.6. Revisão Sucinta sobre Marcadores Biológicos

I.2.6.1. Estudos relativos à noradrenalina

Segundo Schildkraut (1965), durante a década de 50 houve um acúmulo de evidências sugerindo possível ligação entre desordens afetivas (depressão) e mudanças no metabolismo de catecolaminas no SNC. Esses estudos demonstraram consistente relação entre efeitos dos medicamentos nas catecolaminas (especialmente noradrenalina) e estados de comportamento ou afetivos. Aqueles medicamentos (por ex. reserpina), que causam depleção e inativação de

noradrenalina central produzem sedação ou depressão enquanto outros medicamentos (por ex. imipramina) os quais aumentam ou potencializam a noradrenalina cerebral estão associadas com estimulação do comportamento ou excitação e geralmente exercem efeito antidepressivo em humanos. Essa hipótese é considerada de valor heurístico. Segundo o autor, os estudos clínicos relevantes à hipótese das catecolaminas em desordens afetivas foram limitados, os encontros inconclusivos, e não foi possível confirmar definitivamente ou rejeitar a hipótese de catecolaminas com base nos dados disponíveis.

Nas décadas seguintes foram realizados vários estudos que demonstraram o 3-metóxi-4-hidroxifeniletilenoglicol (MHPG) e não o ácido vanil-mandélico (VMA) como principal metabólito da noradrenalina. Estimou-se que 50-60% da noradrenalina metabolizada no cérebro é excretada como MHPG; e que do total de MHPG encontrado na urina, aproximadamente 25% tem sua origem no pools do cérebro, enquanto que apenas 1% do VMA encontrado na urina vem do cérebro (WILK, et al. 1971).

A maioria dos estudos destinados à avaliação da função noradrenérgica utilizava dosagem de NA e MHPG na urina, sangue e líquido cefalorraquidiano (MORENO e MACEDO-SOARES, 1991).

Post et al. (1973) descreveram que foram encontradas baixas concentrações de MHPG em líquido de pacientes deprimidos, comparadas ao de controles e pacientes maníacos, mas que, em contraste, outros autores encontraram valores normais de MHPG em líquido de pacientes deprimidos e valores significativamente altos em maníacos.

A teoria original das catecolaminas propôs que a neurotransmissão noradrenérgica central é excessiva em mania e diminuída em depressão. Várias investigações não têm apoiado esta idéia e, ao contrário, tem fornecido evidências favorecendo hiperatividade da função noradrenérgica em pacientes com depressão (LAKE et al. 1982).

Segundo Lake et al. (ibid) existe diferença significativa dos níveis de noradrenalina entre deprimidos e voluntários saudáveis, sendo mais altos nos deprimidos. Embora os mecanismos pelos quais os níveis de noradrenalina estão altos não estejam esclarecidos, esse aumento na noradrenalina circulante deveria estar associado com importantes efeitos fisiológicos: constipação, tremor, ansiedade, outras queixas somáticas, hiperatividade, irritabilidade - sintomas que

estão freqüentemente entre pacientes com transtorno afetivo - sinais de aumento da atividade do sistema nervoso simpático.

Normalmente, a sensibilidade do receptor adrenérgico é regulada pela quantidade de neurotransmissor exposto: altos níveis de noradrenalina causam uma subsensibilização, e baixos níveis de noradrenalina causam supersensibilidade dos receptores. Entretanto, pacientes deprimidos tem altos níveis de noradrenalina circulante e número elevado de receptores α -2 plaquetários. Aparentemente isto é um paradoxo, mas a supersensibilização inapropriada pareceu ser exclusiva dos receptores α -2, pois foram encontrados receptores β em linfócitos de pacientes com transtorno afetivo (maníacos e deprimidos) apropriadamente subsensíveis. Os citados autores afirmam que, apesar de ser especulativa a extrapolação para níveis plasmáticos a partir das fendas sinápticas, o transtorno afetivo maior pode estar associado com defeito no mecanismo de subsensibilização em α -receptores, como encontrado nas plaquetas (id. Ibid).

Os achados na investigação da função noradrenérgica em pacientes com transtornos de humor indicaram que: pacientes deprimidos unipolares apresentariam elevação na liberação de NA associada a uma diminuição da capacidade de resposta de receptores pós-sinápticos e possivelmente pré-sinápticos (MORENO, MACEDO-SOARES, 1991).

Siever et al. (1984), na tentativa de entender a dinâmica da função noradrenérgica em depressão, avaliaram as respostas neuroendócrinas, bioquímicas, cardiovasculares e de comportamento, frente à administração intravenosa aguda de agonista alfa-2-adrenérgico, Clonidina, em pacientes deprimidos e controles normais, e encontraram respostas diminuídas nos pacientes. No citado trabalho também foi constatada maior produção noradrenérgica basal, incluindo noradrenalina plasmática e 3-metóxi-4-hidróxifenilglicol no grupo de deprimidos. A Clonidina diminuiu a níveis normais o cortisol nos deprimidos, mas teve pouco efeito no grupo controle. Estes dados sugeriram que a hipercortisolemia em depressão pode ser relacionada à disfunção noradrenérgica. A Clonidina também reduziu significativamente a ansiedade nos deprimidos, particularmente naqueles com elevado MHPG plasmático basal, mas não no grupo controle. Esses resultados sugeriram que a diminuição da resposta alfa-2-adrenérgica, documentada pela diminuição das respostas endócrinas, bioquímicas e fisiológicas a Clonidina,

pode estar relacionada a sintomas depressivos e de ansiedade tão bem quanto às características de distúrbios neuroendócrinos de muitos pacientes deprimidos.

Ansseau et al. (1988) estudando pacientes com depressão maior, observaram que a medida do GH (hormônio do crescimento) em resposta a Clonidina (agonista alfa-2 adrenérgico) e em resposta a Apomorfina (agonista dopaminérgico) em pacientes deprimidos foi significativamente menor. Os deprimidos demonstraram um efeito colateral sedativo menor a Clonidina, e uma resposta menor dos efeitos colaterais sedativos e gastrointestinais a apomorfina que os controles. Estes resultados apoiaram a hipótese de que há distúrbio na neurotransmissão noradrenérgica e dopaminérgica em depressão maior.

I.2.6.2. Estudos relativos à dopamina

Segundo Papeschi et al. (1971) existem alguns estudos com determinação de HVA em líquido em pacientes deprimidos: um realizado por Dencker et al. em 1966, onde demonstrou-se que cinco deprimidos e quatro maníacos tiveram baixos valores de HVA; e outro estudo de Roos e Sjöström, (1969), que estudaram seis deprimidos e sete maníacos, onde os maníacos apresentaram valores normais, e os deprimidos apresentaram concentrações diminuídas de HVA.

No estudo de Papeschi et al. (1971) os pacientes com depressão endógena apresentaram uma concentração significativamente baixa de HVA em líquido em relação ao grupo controle. Estes achados sugeriam um decréscimo na atividade de neurônios contendo dopamina no SNC e introduziram a questão sobre qual sintoma resulta da deficiência de dopamina na depressão. Mencionou-se retardo psicomotor, mas o autor não encontrou evidências para apoiar essa hipótese.

Estudos com agonistas dopaminérgicos permitiram avaliar o potencial efeito antidepressivo do aumento da atividade dopaminérgica central. Agonistas dopaminérgicos estimulam a liberação do hormônio de crescimento e inibem a liberação de prolactina, por meio de efeitos sobre hipotálamo e hipófise anterior. A diminuição da liberação pré-sináptica de dopamina, na depressão, pode levar a uma diminuição de respostas a precursores de dopamina e aumento das respostas a agonistas de receptores pós-sinápticos (supersensibilidade). De maneira oposta, uma disfunção primária do receptor dopaminérgico pós-sináptico pode resultar em

achatamento de respostas neuroendócrinas tanto a precursores de dopamina como agonistas dopaminérgicos (MORENO e MACEDO-SOARES, 1991).

A resposta da prolactina sérica (PRL) ao agonista dopaminérgico apomorfina foi estudado em um largo grupo de pacientes hospitalizados sem medicação com psicose funcional. As mudanças nas concentrações séricas de prolactina seguidas de administração de apomorfina, um agonista de receptor dopaminérgico direto, tem sido usado para estudar o estado funcional dos receptores dopaminérgicos envolvidos na liberação de hormônios. Apomorfina suprime a liberação de prolactina por ação inibitória direta dos receptores de dopamina na pituitária. Dada a possível importância de mudanças na sensibilidade dos receptores dopaminérgicos nas psicoses principais (esquizofrenia, transtorno bipolar, depressões), a resposta da PRL a apomorfina em pacientes psiquiátricos foi de considerável interesse. A resposta da prolactina em pacientes deprimidos foi maior em relação ao grupo controle, encontrada em maiores concentrações nos primeiros, o que significa que não houve uma supressão adequada nos deprimidos (Supressão negativa ao teste de supressão da prolactina pela apomorfina). Isso pode ser explicado pela baixa sensibilidade dos receptores dopaminérgicos a apomorfina (MELTZER et al. 1984).

Várias linhas de evidências sugeriram que a dopamina poderia estar envolvida no estado de ansiedade. Num estudo de Pichot et al. (1995) foi avaliada a resposta do GH a apomorfina (agonista dopaminérgico) em pacientes com desordem do pânico comparados com pacientes com depressão maior e voluntários saudáveis. Ocorreu diferença significativa nas respostas dos picos de GH entre deprimidos e pacientes com desordem do pânico, entre deprimidos e saudáveis, pacientes com desordem do pânico não se diferenciaram significativamente dos saudáveis. Havendo resposta achatada nos deprimidos comparados com os saudáveis, sugerindo uma disfunção primária nos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos nos deprimidos.

I.2.6.3. Estudos relativos à serotonina

Dencker et al. (1966), encontraram 5-HIAA em concentrações diminuídas no líquido na fase aguda da depressão sendo que, na fase de recuperação, os níveis retornam lentamente ao normal, mas não alcançam os níveis originais, até um longo período depois dos sintomas terem desaparecidos.

Alguns sintomas estariam associados à diminuição da atividade serotoninérgica tais como: humor deprimido, insônia, diminuição da latência do sono REM, alteração dos ritmos circadianos, anormalidades nas funções neuroendócrinas, ansiedade e diminuição da atividade motora. (MORENO e MACEDO-SOARES, 1991).

Os mecanismos neuroquímicos responsáveis pela diminuição na atividade serotoninérgica parecem estar relacionados: a diminuição da disponibilidade do triptofano; competição entre triptofano e outras substâncias para entrar no SNC; diminuição da conversão de triptofano em 5-HT (deficiência da triptofano-hidroxilase); diminuição dos disparos de neurônios serotoninérgicos (secundária a supersensibilidade do receptor ou influências adrenérgicas) e diminuição da responsividade do receptor serotoninérgico pós-sináptico (MORENO e MACEDO-SOARES, 1991).

Os níveis de 5-HIAA na urina refletem pouco o metabolismo de 5-HT cerebral, pois existe metabolismo periférico de 5-HT, particularmente no intestino. Não se pode estabelecer, portanto, correlação direta entre os níveis de 5-HIAA no líquido, no plasma e na urina. A concentração de 5-HIAA no líquido sofre interferência de variáveis como sexo, idade, local da punção. Estas dificuldades metodológicas confundem a interpretação dos resultados. (id. Ibid).

Estudos do papel da 5-HT nos transtornos de humor foram feitos por meio de dosagens de triptofano (seu precursor), ácido 5 hidróxi-indolacético (5-HIAA) (seu principal metabólito) e por meio de estudos com plaquetas, que constituem o modelo do neurônio serotoninérgico (id.Ibid).

Na extensa revisão de Shin-Shiah et al. (1999) os autores discutiram que a captação, estoque e liberação de serotonina em plaquetas lembram um processo correspondente a neurônios serotoninérgicos centrais, sendo que a serotonina contida nas plaquetas é geralmente considerada como um índice da função serotoninérgica pré-sináptica e tem sido usado extensivamente para avaliar a função 5-HT central em pacientes com depressão. Demonstraram que estudos de níveis de 5-HT em plaquetas em depressão unipolar têm rendido resultados inconsistentes. Níveis de 5-HT em plaquetas em pacientes com depressão unipolar comparados com controles foram relatados como aumentados em três estudos; semelhantes ao grupo controle em quatro estudos, e diminuídos em quatro estudos. Afirmaram que a discrepância entre os estudos pode ser devido a diferenças em critério de

diagnóstico, severidade de subtipos de depressão, proporção de gênero, história medicamentosa prévia, e variações de estações, entre outros.

I.2.6.4. Estudo de marcadores biológicos utilizando provas dinâmicas com hormônios

Foram feitos muitos estudos com hormônios, medidos em suas concentrações basais, ou após provas dinâmicas de estimulação e/ou supressão. Destacaram-se os estudos do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), especialmente através do teste DST (teste de supressão pela dexametasona); do eixo hipotálamo-GH-somatomedina (com estimulação pela clonidina e pela apomorfina); e do eixo hipotálamo-hipófise via TRH-TSH.

I.2.6.4.1. O teste de supressão do cortisol pela dexametasona (DST)

Dependendo da amostra dos pacientes selecionados, a sensibilidade do DST para a depressão maior tem variado entre 30 a 70%. Os pacientes hospitalizados, com depressão grave, têm taxas de DST positivo em torno de 50 a 60%, enquanto os pacientes ambulatoriais com depressão menos grave, têm taxas de 40% ou mesmo mais baixas. Inicialmente, relatou-se especificidade superior a 90%. Assim, haveria menos de 10% de risco de um falso positivo. (GLASSMAN et al. 1987).

I.2.6.4.2. O teste do TRH

Loosen e Prange (1982) avaliaram cerca de 50 trabalhos totalizando mais de 1000 pacientes psiquiátricos e verificaram “achatamento” da resposta ao TRH em cerca de 25% dos pacientes com depressão primária, uma sensibilidade baixa. Outros estudos demonstraram que o teste não é específico para os estados depressivos, pois pode-se encontrar “achatamento” do TSH, frente ao estímulo pelo TRH, na mania, no alcoolismo e na anorexia nervosa.

I.2.6.4.3 O teste de estimulação com clonidina (CST)

A sensibilidade e especificidade do teste ficam na faixa de 70% e 80%, respectivamente (MATUSSED, 1988 apud VALDIVIESO et al. 1996; DUVAL et al., 1992 apud VALDIVIESO et al. 1996).

Depreende-se que apesar de alguns testes apresentarem especificidade e sensibilidade diagnóstica relativamente alta, nenhum pode ser considerado o marcador biológico ideal.

I.2.6.5. Endocrinoimunologia

Modelos atuais enfatizam o papel de neurotransmissores monoaminérgicos do cérebro, tais como serotonina e catecolaminas na depressão, bem como a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e as alterações do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide (HPT). As funções imunes podem poderosamente influenciar no comportamento, no metabolismo da serotonina e catecolaminas e na atividade do eixo HPA no cérebro (WEST et al. 1999).

Citocinas têm sido demonstradas como estimuladores da liberação dos hormônios do eixo HPA, levando a uma excessiva secreção de glicocorticóides. Citocinas pró-inflamatórias tem profundo efeito no sistema serotoninérgico cerebral e periférico (WEST, et al. 1999).

Tem-se hipotetizado que a depressão maior é caracterizada por ativação do sistema de resposta inflamatória (IRS). Podem ser relatados como indicadores dessa ativação: a resistência aos glicocorticóides, baixa concentração de TSH basal sérica e baixa disponibilidade de triptofano no cérebro (id. Ibid).

O cérebro também pode ser capaz de modular respostas imunes, por exemplo, usando fatores neuroimunomoduladores que alteram a capacidade funcional das células imune. Isto mostra claramente que o sistema nervoso e o sistema imune não são sistemas independentes, mas quase associados, e usam a mesma linguagem, citocinas, hormônios, neurotransmissores da rede molecular comum. As propriedades celulares, neuroquímicas e imunológicas do cérebro ou pelo menos partes dessa estrutura sugere que o cérebro funcione como um órgão imune (NEUROIMMUNE NETWORK, 2002).

Em 2003, dosagens da atividade de células NK, dos níveis de interleucina-2 (IL-2), cortisol, dehidro-epiandrosterona (DHEA) e sulfato de DHEA (DHEA-S) foram comparados para uso como marcadores imunológicos e endócrinos associados a depressão maior (JOZUKA et al. 2003).

Ainda que os dados disponíveis representem uma confirmação robusta da existência de alterações no sistema imune em depressão, existem nessa, como nas outras linhas de pesquisa, muitas controvérsias. Segundo Schlatter et al. (2002), isso pode ser devido, em parte, a heterogenicidade das amostras de pacientes investigados.

I.2.7. Outros Estudos de Marcadores Biológicos

Neste item, apresentando tanta importância quantos os demais, incluem-se as dosagens rotineiras em análises clínicas, de número relativamente grande de analitos. Dentre os estudos mais freqüentes encontram-se:

1.2.7.1. Estudos hematológicos: eritrograma, leucograma, contagem de reticulócitos, contagem de plaquetas, e outros;

1.2.7.2. Estudos imunológicos: proteína C-reativa; alfa-1 antitripsina; alfa-1-glicoproteína ácida; subtipagem de linfócitos (por ex. CD4 e CD8) e outros;

1.2.7.3. Estudos bioquímicos: dosagens de glicose, colesterol total e frações, de triglicerídeos, de eletrólitos tais como sódio, potássio, cálcio, fósforo e magnésio; dosagem de proteínas totais e albumina, eletroforese de proteínas, e outros;

1.2.7.4. Dosagens de hormônios: cortisol basal sérico, cortisol urinário de 24 horas, prolactina, TSH; ACTH, estudos de relação entre hormônios, tal como ACTH/cortisol, e outros.

Os resultados de tais estudos serão comentados, ao longo do capítulo “Resultados e Discussão”, estabelecendo paralelos entre os mesmos e os do presente trabalho. Embora as dosagens de rotina possam a princípio sugerir que

por estarem bem estabelecidas no diagnóstico de outras doenças, não possam ser aplicadas com marcadores biológicos do transtorno depressivo maior, observou-se pela análise da literatura e através do presente estudo que um conjunto de análises rotineiras pode ser útil e bastante informativo. Os resultados descritos até o presente podem apoiar uma e/ou outra das teorias sobre depressão, sugerir mecanismos fisiopatológicos e auxiliar no estabelecimento de um perfil biológico do paciente em episódio de depressão. É possível que, frente a complexidade de um transtorno afetivo, ou do "humor", haja necessidade de se pensar não em um único marcador biológico, mas sim em uma bateria de análises, de um ou mais dos "humores biológicos", que juntas possam oferecer sensibilidade e especificidade diagnósticas adequadas.

O presente trabalho foi intitulado "Análises Laboratoriais Rotineiras De Humores Biológicos Aplicadas Ao Transtorno Do Humor Depressão Maior" porque pretendeu ser uma contribuição valorizando "outros estudos sobre marcadores biológicos", que incluem as dosagens rotineiras de Análises Clínicas.

II. OBJETIVOS

II.1. OBJETIVO GERAL

- Contribuir para o conhecimento científico sobre marcadores biológicos no transtorno depressivo maior.

II.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Compor um grupo de estudo e um grupo controle, cada um constituído por aproximadamente 30 voluntários, em episódio de TDM e saudáveis, respectivamente, selecionados de acordo com critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos no projeto de pesquisa; e homogêneos em sexo e idade;
- Avaliar o estado mental, classificar o grau de depressão e de ansiedade no grupo de estudo;
- Avaliar o estado geral de saúde de voluntários saudáveis, fornecendo como contrapartida à participação, os laudos dos exames laboratoriais realizados, e consulta médica;
- Realizar exames laboratoriais, escolhidos com base na literatura, de líquidos biológicos (sangue total, frações do sangue e urina) de ambos os grupos e comparar os resultados;
- Usar análise estatística descritiva e inferencial básica para definir as diferenças entre os grupos "estudo" e "controle".
- Discutir o significado clínico e/ou científico dos achados, e as divergências entre autores.

III. MATERIAL E MÉTODOS

III.1. AMOSTRAS

III.1.1. Amostra Estudo: Pessoas na Fase Inicial de Episódio de Transtorno Depressivo Maior

III.1.1.1. Chamada e pré-seleção

Foram feitas chamadas em todos os consultórios do núcleo de psiquiatria do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina.

As chamadas foram feitas após as consultas, diretamente ao paciente, selecionado pelo psiquiatra de acordo com os critérios de inclusão e exclusão constantes no protocolo da pesquisa, sendo que todos os voluntários estavam iniciando tratamento para depressão, em regime exclusivamente ambulatorial. Os (as) psiquiatras e os (as) residentes em psiquiatria, além de terem feito a pré-seleção de pacientes diagnosticados com base no CID-10 informaram sobre o projeto e, aos que demonstraram interesse em participar, apresentaram o pesquisador para informações mais detalhadas. O diagnóstico dos psiquiatras, em geral, limitou-se a definir que os pacientes estavam em episódio de depressão (F-32). Foram, portanto, excluídos o episódio maníaco (F30), o transtorno bipolar (F31) e o transtorno depressivo recorrente (F33). Mas, por outro lado o grau de depressão não foi estabelecido no consultório, tampouco se vinha acompanhado de sintomas psicóticos.

O pesquisador conduziu o voluntário até o laboratório de pesquisa, onde o mesmo recebeu o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para que lesse e assinasse em casa; aprofundou o esclarecimento; e forneceu frascos para colheita de urina, bem como as instruções sobre a colheita. Para certificar-se de que as instruções sobre a colheita da urina foram compreendidas, estabeleceu-se como norma perguntar ao voluntário de que modo ele faria a colheita da urina e em caso de resposta correta, o paciente foi liberado, após agendamento da colheita do sangue e entrevista.

O agendamento da colheita de sangue e entrevista foi feito, em geral, para os dias seguintes, ou o dentro do menor espaço de tempo possível, levando em

consideração, no caso de mulheres, o período da menstruação, evitando colheita de urina contaminada com sangue; e solicitando o período matutino inteiramente livre.

O período da chamada foi de março a novembro de 2004.

III.1.1.2. Critérios para inclusão (DELGOBO, 2001)

Pacientes diagnosticados pelos psiquiatras, com base no CID-10, em episódio de transtorno depressivo moderado ou grave. Estabeleceu-se uma pontuação mínima de 20 na escala de depressão de Hamilton (HAM-D-24 itens) para incluir o voluntário pré-selecionado. Solicitou-se no mínimo 30 pacientes e o máximo possível para o prazo (Novembro de 2004), mas não ultrapassando 50.

Idade entre 20 e 50 anos.

Uso de antidepressivos, desde que por menos de duas semanas e/ou de ansiolíticos, desde que esporadicamente e/ou utilizado por poucos dias antes da data da colheita do material biológico.

A preferência foi para pacientes de primeira consulta e que ainda não haviam iniciado o tratamento farmacológico. Mas foram incluídos pacientes que já haviam iniciado o tratamento (em torno de uma semana) e ainda sem resposta; uma paciente crônica, reiniciando tratamento após período sem medicação antidepressiva e aparentemente não responsiva; e alguns pacientes que, não respondendo a um esquema de tratamento anterior, reiniciaram o tratamento com aumento de dose, associação ou troca de fármaco antidepressivo (tabela 1). A maioria apresentou-se com algum tipo de prejuízo no desempenho profissional e/ou acadêmico, e o restante afastado do trabalho em tempo integral para tratamento, em regime ambulatorial.

TABELA 1 - MEDICAÇÃO UTILIZADA PELOS PACIENTES

PACIENTES	MEDICAÇÃO ANTIDEPRESSIVA	POSOLOGIA	MEDICAÇÃO ANSIOLÍTICA	POSOLOGIA
1	Imipramina	75 mg/dia		
2	Fluoxetina	20 mg/dia		
3	Imipramina	100 mg/dia		
4	Fluoxetina	20 mg/dia		
5	Amitriptilina	75 mg/dia	Rivotril	2 mg/dia

6	Sertralina	50 mg/dia	Cloxazolam	2 mg/dia
7	Fluoxetina	20 mg/dia		
8	Fluoxetina	20 mg/dia	Diazepan	10 mg/dia
9	Amitriptilina	75 mg/dia	Diazepan	10 mg/dia
10	Sertralina	50 mg/dia	Clonazepam	0,5 mg/dia
11	Fluoxetina	40 mg/dia	Lorazepam	1 mg/dia
12	Amitriptilina	25 mg/dia	Diazepan	10 mg/dia
13	Fluoxetina	20 mg/dia		
14	Amitriptilina	75 mg/dia	Diazepan	10 mg/dia
15	Fluoxetina	40 mg/dia	Rivotril	2 mg/dia
16	Fluoxetina	20 mg/dia		
17	Fluoxetina	40 gts/dia	Rivotril	20 gts/dia
18	Fluoxetina	20 mg/dia		
19	Amitriptilina	75 mg/dia	Diazepan	10 mg/dia
20	Imipramina	75 mg/dia		
21	Fluoxetina	40 mg/dia		
22	Imipramina	50 mg/dia		
23	Fluoxetina	20 mg/dia	Diazepan	10 mg/dia
24	Amitriptilina	50 mg/dia		
25	Imipramina	75 mg/dia		
26	Fluoxetina	20 mg/dia	Diazepan	10 mg/dia
27	Fluoxetina	20 mg/dia	Diazepan	10 mg/dia
28	Fluoxetina	20 mg/dia		
29	Fluoxetina	40 mg/dia	Rivotril	2 mg/dia
30	Fluoxetina	20 mg/dia	Diazepan	10 mg/dia
31	Imipramina	150 mg/dia	Diazepan	20 mg/dia
32	Fluoxetina	20 mg/dia		
33	Fluoxetina	40 mg/dia	Diazepan	5 mg/dia

III.1.1.3. Critérios para exclusão (DELGOBO, 2001)

O preenchimento do primeiro critério, mas concomitância de outros transtornos mentais, doenças endócrinas, neurológicas, infecciosas crônicas ou agudas, imunológicas e/ou quaisquer outras doenças crônico-degenerativas ou agudas, ou presença de sintomas (ex. dores localizadas, febre, etc.) sugestivos de outras doenças. Enfim, qualquer outra desequilíbrio da saúde, agudo ou crônico que pudesse resultar em exames laboratoriais alterados. Exemplos de doenças para exclusão: transtorno bipolar, esquizofrenia, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), lúpus eritematoso sistêmico (LES), doenças da tireóide, doenças reumáticas, asma, diabetes, gripe, malária, hepatite.

Uso crônico de medicamentos, tais como antiinflamatórios, lítio, anticoncepcionais, hormônios de qualquer natureza, antidepressivos (por tempo maior que duas semanas anteriores à data da colheita de material biológico) ansiolíticos,

suplementos contendo zinco, ferro, e outros.

Uso de drogas, inclusive uso crônico de bebidas alcoólicas.

III.1.1.4. Número e sexo dos indivíduos

Estabeleceu-se que o número de indivíduos do grupo de estudo deveria ficar entre 30 e 50 pessoas, com base no tempo disponível para a realização da fase experimental. O sexo preferencial seria o predominante nas consultas (mulheres), mas homens seriam incluídos na primeira fase (exames laboratoriais) e na segunda fase (estudo estatístico) caso o número de pacientes mulheres fosse inferior a 30.

Durante o período estabelecido 27 mulheres e 5 pacientes homens, preencheram os critérios de inclusão, totalizando 32 indivíduos para o que foi denominado de grupo. Para efeito de estudo estatístico foram feitas análises do grupo e de subgrupos, denominados feminino e masculino.

III.1.2. Amostra Controle: Pessoas em Bom Estado de Saúde

III.1.2.1. Chamada e pré-seleção

Foram feitas chamadas em academias de ginástica e de Yoga, através de cartazes, onde estiveram descritos os critérios de inclusão e exclusão. O anúncio recrutou voluntários saudáveis, oferecendo como benefício os exames laboratoriais. Os candidatos apresentaram-se no período de setembro a dezembro de 2004. Alguns vieram do meio acadêmico e o recrutamento em academias de yoga e ginástica visou obter voluntários de faixa etária acima de 30 anos, mais rara no meio estudantil. Os voluntários foram encaminhados ao SASC (Serviço de Atendimento à Saúde da Comunidade Universitária) e atendidos pela médica (Norma Cursino) do ambulatório de clínica médica.

III.1.2.2. Critérios para inclusão (DELGOBO, 2001)

Pessoas de 20 a 50 anos, de bons hábitos alimentares, profissionais ou academicamente ativa, e clinicamente saudáveis.

III.1.2.3. Critérios para exclusão (DELGOBO, 2001)

Doenças crônicas de qualquer natureza;
Infecções virais ou bacterianas agudas.
Intoxicações ou manifestações alérgicas;
Infestações parasitárias;
História de episódio depressivo, ansioso ou maníaco, ou de qualquer transtorno mental;
Atividade física "excessiva" (superior a três vezes por semana);*
Uso de anticoncepcional ou uso crônico de qualquer medicamento;
Uso de drogas, fumo ou abuso de álcool.

III.1.2.4. Número e sexo dos voluntários da amostra controle

Estabeleceu-se que a amostra controle deveria conter número de indivíduos próximo ao do grupo de estudo, ou seja, entre 30 e 50.

Estabeleceu-se que o número de mulheres e homens do grupo controle deveria ser semelhante ao do grupo estudo, caso houvesse heterogeneidade nesse.

Conforme demonstrado na tabela 2 o grupo ficou constituído por 30 indivíduos, o subgrupo feminino por 23 e o subgrupo masculino por 7 indivíduos.

* De um modo geral apresentaram-se pessoas praticantes de algum tipo de atividade física e desempenhando atividade profissional e/ou estudantil, descrevendo bons hábitos alimentares e não uso de fumo, álcool ou drogas. Aqueles recrutados em academias de yoga e ginástica relataram praticar atividade física duas ou três vezes por semana, geralmente em modalidade única. Também relataram que, ocasionalmente faltavam a uma das aulas semanais. Isso foi interpretado como prática de atividade física regular, mas não "excessiva" a ponto de provocar alterações em exames laboratoriais.

QUADRO 2 - NUMERO DE INDIVÍDUOS DOS GRUPOS E SUBGRUPOS

AMOSTRA	GRUPO	SUBGRUPO FEMININO	SUBGRUPO MASCULINO
ESTUDO	32	27	5
CONTROLE	30	23	7

III.2. ETAPAS PRÉ-ANALÍTICAS

III.2.1. Recepção dos Voluntários e Recebimento das Urinas

Os voluntários selecionados apresentaram-se individualmente ao laboratório de pesquisa, aproximadamente às 8 horas, em jejum, trazendo os frascos contendo urinas colhidas de acordo com as orientações dadas na fase de pré-seleção, descritas a seguir:

- *esvaziar a bexiga em vaso sanitário às 22 horas*
- *iniciar a colheita às 23 horas. A amostra será denominada “urina 1 noite”, e deverá ser colhida pontualmente às 23 horas. Não perder nenhum jato, incluindo todo o volume, que representará o volume de urina produzido das 22 às 23 horas. Armazenar em geladeira*
- *fazer nova colheita às 07 horas. A amostra será denominada “urina 2 noite”. Não perder nenhum jato, incluindo todo o volume, que representará o volume de urina produzido das 23 às 07 horas. Armazenar em geladeira. Pessoas que urinam uma ou mais vezes durante a noite deverão incluir todos os jatos nesse frasco, até às 07 horas. A próxima colheita será às 08 horas*
- *os voluntários que saírem de casa depois das 08 horas, para dirigirem-se ao laboratório, deverão realizar a colheita da amostra “urina 1 manhã”, que representará a urina produzida das 07 às 08 horas, exatamente às 08 horas, incluindo todo o volume e traze-la junto com as amostras urina “urina 1 noite” e “urina 2 noite”*
- *os pacientes que saírem de casa antes das 08 horas deverão colher essa amostra no laboratório*
- *a última colheita será feita no laboratório, às 10 horas. A amostra, que representará a urina produzida das 08 às 10 horas, será denominada “urina 2 manhã”. O volume total de urina, das 4 amostras representará a urina produzida num período de 12 horas. Enfatiza-se que toda a urina dos*

períodos estabelecidos deverá ser incluída nos frascos correspondentes, ainda que seja necessário utilizar mais de um frasco por período, para conter o volume completo.

Conferiu-se a rotulagem dos frascos de urina trazidos pelos pacientes e as amostras foram armazenados em geladeira. A ultima amostra, colhida após duas horas de reserva na bexiga, foi utilizada também para o exame parcial de urina.

III.2.2. Colheita de Sangue e Medidas Diversas

O voluntário esclarecido novamente sobre a seqüência dos procedimentos, foi colocado em repouso, deitado em maca, e orientado para relaxar.

Depois de dez minutos em repouso foram medidas a pressão arterial (PA), pulso e ventilação. Orientado para levantar-se da maca e ficar em pé, mediu-se novamente a pressão arterial e o pulso depois de dez minutos. Foram feitas medidas de altura e peso. Após acomodarem-se sentados, procedeu-se a colheita do sangue.

O aparelho utilizado para medida da PA e pulso foi o TechLine® WS 501.

A ventilação foi medida cronometrando-se os movimentos torácicos por 1 minuto.

A colheita de sangue foi realizada com tubos a vácuo e garroteamento não superior a 1 minuto. Foram utilizados tubos com capacidade para 5 ml, sem anticoagulante, da marca VACUETTE, para obtenção de soro, sendo dois tubos para as análises bioquímicas, um para imunologia, um para dosagem de ferro, um para dosagem de zinco e outro para dosagem de hormônios; e dois tubos com capacidade para 5 ml contendo anticoagulante EDTA, da marca BD VACUTAINER, para obtenção de sangue total, sendo um para o hemograma e outro para hemoglobina glicada.

III.2.3. Aplicação de Escalas e Questionário

Realizada a colheita de sangue, ofereceu-se aos voluntários café ou chá, além de biscoitos, para o desjejum. Iniciou-se a entrevista e aplicação de escalas, aplicadas por um único pesquisador. Iniciou-se pela aplicação da escala de HAM-D, realizada de acordo com a entrevista estruturada (WILLIAMS, 1988), seguida pela escala de

ansiedade de Hamilton e pelo teste MINI MENTAL. Para finalizar, aplicou-se um questionário geral sobre saúde, que incluiu doenças da infância, hábito alimentares, nível sócio-econômico, grau de escolaridade, lazer, entre outros.

Houve interrupção para a colheita da ultima amostra de urina às 10 horas e para medida de pulso e PA, com o voluntário sentado.

A escala de avaliação de depressão de Hamilton (anexo 1 - HAMILTON, 1960 apud MORENO e MORENO, 2004) é sem dúvida a mais utilizada mundialmente e, com certeza, a mais importante, considerando o número de outras escalas que nada mais são do que modificações desta. De fato, essa escala tornou-se o “padrão-ouro” para a avaliação da gravidade, de modo que as escalas desenvolvidas posteriormente são comparadas a ela quanto à confiabilidade e a validade (CALIL e PIRES, 1999).

Existe um consenso de que escores maiores que 25 identificam depressão grave, escores de 18 a 24 representam a faixa de depressão moderada, escores de sete a 17 indicam depressão leve e escores menores que sete definem remissão do quadro ou ausência de depressão (EDDICOTT et al. 1981 apud CALIL e PIRES, 1999).

A aplicação da escala de Hamilton de ansiedade (PSIQUIATRIA, 2004 - anexo 2) foi aplicada para avaliar o grau de ansiedade, já que é comum essa concomitância nas pessoas em episódio de TDM.

O mini exame do estado mental (anexo 3) consiste em testes simples e rápidos, que avaliam basicamente "funções" cognitivas específicas, tais com memória, concentração, orientação espacial e temporal (ALMEIDA, 2005).

A aplicação das escalas e das entrevistas permitiu: confirmar que os pacientes não estavam em episódio maníaco (isolado ou como parte do transtorno afetivo bipolar); acrescentar que o episódio depressivo atual era moderado (F32.1) ou grave sem sintomas psicóticos (F32.2). Porém, alguns pacientes relataram ter vivido episódios de depressão leve, ou grave sem sintomas psicóticos, em períodos anteriores. Assim, o transtorno depressivo recorrente não pôde ser seguramente descartado e o diagnóstico poderia ser modificado para F33.1 ou F33.2.

Apesar dessa discordância, o critério principal, de episódio depressivo moderado ou severo (e sem história de episódio maníaco atual ou anterior) foi preenchido satisfatoriamente.

III.2.4. Processamento do Sangue

No laboratório de pesquisa, os tubos contendo sangue total, para contagem de reticulócitos, hemograma e hemoglobina glicada, homogeneizados imediatamente após a colheita, foram observados para ausência de coágulos e encaminhados aos setores.

Para a produção do soro aguardou-se 30 minutos, garantindo que o processo de coagulação fosse completo. Os frascos foram centrifugados por 15 minutos a 2000 rpm utilizando-se centrífuga de bancada, da marca FANEM. O contato entre o soro e as células após o processo de centrifugação, foi bloqueado através de resina presente no tubo. Os tubos, contendo soros examinados macroscopicamente para ausência de hemólise e microcoágulos, foram encaminhados aos profissionais dos setores do laboratório de análises clínicas do HU (Hospital Universitário da UFSC).

Parte do soro foi separado e armazenado em frascos de 2 mL, cônicos ou cilíndricos, de plástico, da marca ependorfe, e congelado a -70°C para repetição das análises em caso de necessidade.

Tubos pré-tratados de modo especial para remoção de contaminantes, contendo soro para dosagem de zinco, foram encaminhados ao laboratório de Química Analítica, do departamento de Química.

III.2.5. Processamento das Urinas

O volume de cada frasco de urina foi medido e anotado. Todas as urinas, após homogeneização, foram centrifugadas a 1500 rpm por 5 minutos (exceto 10 ml do frasco das 10 horas, encaminhados ao setor de urinálise para a realização do exame parcial de urina) separando-as das células, para a dosagem de creatinina e extração do cortisol.

III.2.6. Extração do Cortisol Livre Urinário

A extração do cortisol urinário foi realizada segundo Siekmann (1982) apud procedimento operacional padrão (POP) para dosagem de cortisol por imunoensaio-

Elecsys 2010® ROCHE, descrito a seguir:

- *acrescentou-se 3 ml de CH₂Cl₂ (diclorometano), de grau p.a, da marca NUCLEAR, a tubo de ensaio de vidro contendo 600 µl de urina centrifugada e agitou-se por 2 minutos em agitador do tipo Vortéx, da marca PHOENIX - AP 56.*
- *a separação das fases foi feita por centrifugação durante 5 minutos a 2500 rpm;*
- *a fase aquosa e pequeno resíduo entre as duas fases foram removidos por aspiração com pipeta;*
- *a fase inferior (diclorometano contendo o cortisol livre) foi deixada para evaporação ao ar livre, mas protegido.*
- *o extrato de cortisol urinário, seco, levado ao setor de hormônios foi reconstituído com 300 microlitros do diluente próprio (Elecsys Universal®) e agitado ocasionalmente durante 30 minutos, à temperatura de 15-25 °C (graus Celsius), de acordo com o POP da extração do cortisol, e, então, submetido à análise.*

III.3. ETAPAS ANALÍTICAS

Os setores de bioquímica, hematologia, imunologia, urinálise e hormônios do laboratório profissional do HU, automatizados com equipamentos específicos para cada setor, utilizaram conjuntos de reagentes (kits) consistindo em reagentes, padrões e controles, além de POP comercializados pelos fabricantes dos respectivos equipamentos. Todas as análises foram submetidas ao controle de qualidade através do uso de soros-controle (ou outro espécime-controle conforme o setor). O coeficiente de variação analítico, de um modo geral, ficou abaixo de 10%.

III.3.1. Equipamentos, Reagentes e Métodos do Setor de Bioquímica

As dosagens bioquímicas, exceto das frações da eletroforese de proteínas, foram realizadas em aparelho Roche/Hitachi 912® (Automatic Analuzer) Boehringer Mannheim, utilizando-se conjunto de reagentes da Roche. Os métodos, colorimétricos, com variações, estão descritos a seguir.

III.3.1.1. Dosagem de albumina, proteínas totais, ferro e capacidade de ligação de ferro livre (CLFL)

Método colorimétrico, químico, de ponto final, na região do visível. CLFL é equivalente à diferença medida nas concentrações da solução de ferro adicionada no soro e do ferro em excesso não ligado (TIETZ, 1995)

III.3.1.2. Dosagem de creatinina no soro e creatinina urinária

Método colorimétrico, químico, de Jaffé, cinético e compensado, com branco de amostra, sendo que a dosagem de creatinina na urina foi feita no sobrenadante após centrifugação da urina.

III.3.1.3. Dosagem de triglicerídeos, colesterol total e colesterol-HDL

Método colorimétrico, enzimático, na região do visível. Em fase homogênea para dosar colesterol-HDL.

III.3.1.4. Fracionamento das proteínas do soro

Foi feito através de eletroforese em acetato de celulose, segundo Naoum (1999). A eletroforese de proteínas foi realizada em pH 8.6, utilizando tampão barbital sódico-EDTA, e fitas de acetato de celulose da marca CHEMEGEL. A corrida ocorreu em 40 minutos sob voltagem de 200 volts e amperagem entre 1,2 - 1,4 mA. Foram utilizadas cubas da marca TECNOW e aplicador de amostra mini. A revelação das fitas foi feita com o corante Ponceau "S"; a retirada do excesso de corante com ácido acético 5%; a transparentização com metanol por 10 minutos, seguida pelo transparentizador (metanol, ácido acético e glicerina) por 10 minutos. Para leitura ótica das fitas adequadamente transparentizadas, em comprimento de onda de 520 nm, com quantificação através da integração dos picos correspondentes à densidade ótica das frações coradas, utilizou-se o equipamento Densitômetro DS-35 (CELM®).

III.3.2. Equipamentos, Reagentes e Métodos do Setor de Hematologia

III.3.2.1. Hemograma

Equipamento para contagem de células Sysmex – XT – 2000i® e conjunto de reagentes da Roche Sysmex. Método de citometria de fluxo fluorescente (WBC), foco hidrodinâmico (RBC, PLT) e lauril sulfato de sódio (HGB).

A contagem diferencial de leucócitos foi feita manualmente quando necessário.

III.3.2.2. Contagem de reticulócitos

Foi feita pelo método manual segundo Carvalho (1986) e descrita a seguir:

- *em tubo de hemólise colocar 2 a 3 gotas de azul brilhante de cresil;*
- *em seguida acrescentar duas a três gotas de sangue total do paciente, misturar e colocar em Banho Maria (BM) a 37° C por 15 a 20 minutos;*
- *retirar do BM, misturar novamente e fazer esfregaço de maneira usual;*
- *secar e examinar ao microscópio sob imersão;*
- *contar mil hemácias, em vários campos microscópicos, anotando o número de reticulócitos encontrados;*
- *expressar o resultado em percentagem ou número absoluto.*

III.3.3. Equipamentos, Reagentes e Métodos do Setor de Imunologia

III.3.3.1. Contagem absoluta de linfócitos T, CD3, CD4 e CD8

Aparelho BD FACS CALIBUR® e Software MultiSET Becton Dickinson®; conjunto de reagentes e controles Facs Count®. Método - citometria de fluxo, por fluorescência.

III.3.3.2. Dosagem de IgG, IgM, IgA, alfa-1 antitripsina e alfa-1 glicoproteína ácida

Aparelho automático DADE BEHRING NEPHELOMETER 100 ANALYZER® e Conjunto de reagentes da DADE BERHING. Método - nefelometria.

III.3.3.3. Dosagem de IgE

Aparelho Elecsys 2010 ROCHE® e conjunto de reagentes da Roche Elecsys. Método - eletroquimioluminescência, técnica do sanduíche.

III.3.4. Equipamentos, Reagentes e Métodos do Setor de Hormônios

III.3.4.1 Dosagem de prolactina, ferritina e TSH

Aparelho Ciba – Corning – Bayer. ACS: 180 Plus® e conjunto de reagentes da Bayer. Método automático de quimioluminescência direta para prolactina e método quimioluminométrico, pela técnica de sanduíche, para ferritina e TSH.

III.3.4.2. Dosagem de cortisol sérico e o cortisol urinário.

Aparelho Elecsys 2010 ROCHE® e Conjunto de reagentes da Roche Elecsys. Método eletroquimioluminescência (princípio competitivo).

III.3.5. Equipamentos Reagentes e Métodos do Laboratório de Química Analítica (Departamento de Química da UFSC)

III.3.5.1. Dosagem de zinco

Usou-se equipamento (espectrômetro de absorção atômica) da marca Varian, modelo Spectra AA 50 (Mulgrave Victoria, Austrália). O método espectrometria de absorção atômica em chama (FAAS) é considerado o método ideal para medir baixas concentrações de metais em material biológico, por ser sensível, simples, de baixo

custo, rápido e seguro (boa exatidão e precisão). Foi utilizada água ultrapura, obtida de um sistema de purificação Milli-Q® (Millipore® Bedford, MA, USA). A solução de zinco (10,0 µg/ml) foi preparada pela diluição de uma solução padrão de zinco 2000 µg/ml (Fluka, Suíça) com solução de ácido nítrico 1% (v/v), sendo o ácido nítrico de qualidade superior (Merck® Darmstadt, Alemanha). A concentração de zinco no soro foi determinada em triplicata, o resultado comparado ao de padrões e expresso em µg/ml.

III.4. ETAPAS PÓS-ANALÍTICAS

III.4.1. Cálculos do Setor de Bioquímica

III.4.1.1. Cálculo das concentrações de colesterol das lipoproteínas VLDL e LDL

Utilizou-se a fórmula proposta por Friedewald, Levy e Fredrickson (1972), válida se as concentrações de triglicerídeos não ultrapassarem o valor de 400 mg/dl ou 4,5 mmol/l:

$$\text{colesterol da LDL} = \text{colesterol total} - \{(\text{colesterol da HDL}) - (\text{colesterol da VLDL})\}$$

*onde **colesterol da VLDL** = triglicerídeos/5*

III.4.2. Cálculos do Setor de Hematologia

III.4.2.1. Cálculo da capacidade de ligação de ferro total (CLFT)

Foi feito segundo Ravel (1995):

$$\text{CLFT} = \text{ferro sérico} + \text{CLFL}$$

III.4.2.2. Cálculo da transferrina

Foi feito segundo Burtis e Ashwood (1994):

$$\text{Transferrina} = \text{CLFT} \times 0,7$$

III.4.2.3. Cálculos para reticulócitos

Foi feito segundo Carvalho (1986):

% de reticulócitos = *reticulócitos contados em 1000 hemácias/10*

reticulócitos/mm³ de sangue = *% reticulócitos x hemácias/mm³/100.*

III.4.3. Cálculos do Setor de Hormônios

III.4.3.1. Cortisol urinário livre corrigido para o ritmo de filtração glomerular (RFG)

Kong et al. (1999) demonstraram que a dosagem do cortisol urinário livre apresenta vantagens sobre a medida no soro, por não sofrer a interferência das globulinas transportadoras de cortisol (CBG).

Itsuji et al. (1997) utilizaram o diclorometano para extrair cortisol da urina.

O ritmo de filtração glomerular foi extrapolado a partir do clearance de creatinina, calculado segundo Strasinger (1991) e levando em consideração a superfície corporal dos voluntários (SC), obtida a partir de nomograma (HENRY, 1991).

Cortisol urinário corrigido (CUC) = *cortisol urinário x 100/ CC, onde*

Clearance de creatinina (CC) = *(creat uri/creat sérica) x (v') x (1,73/SC), onde*

Volume minuto (v')= volume urinário/ tempo em minutos;

SC = superfície corporal, obtida em nomograma e

1,73 m² = superfície corporal padrão

III.4.4. Aprovação, Análise e Interpretação dos Resultados

III.4.4.1. Aprovação dos resultados

Foram aceitos os resultados obtidos em corridas analíticas aprovadas pelo controle de qualidade (mediante soro controle e análise do coeficiente de variação

analítico). Em caso contrário as análises foram repetidas. Alguns resultados apesar de satisfatórios do ponto de vista de controle de qualidade, suscitaram dúvidas e as análises foram repetidas com outra alíquota do espécime e/ou novo espécime.

III.4.4.2. Construção do banco de dados e o valor n (número de indivíduos)

Construiu-se banco de dados utilizando-se o programa EPI-DATA 3.1[®]. O banco de dados foi construído no formato de formulário. O valor n mínimo foi pragmaticamente estabelecido como 30, pressupondo que esse valor compusesse amostras não muito pequenas para testes estatísticos de hipótese.

A fórmula $n = (Z^2 \cdot \sigma^2) / e^2$, exige o conhecimento do desvio padrão da população (σ); a definição de Z , pressupondo distribuição normal da população; e a definição do erro amostral (e). Segundo Levine et al. (2005) pode ser aplicada usando-se a amplitude da variável para estabelecer o σ ($\sigma = \text{amplitude}/6$) se a distribuição for normal.

Assim sendo, para uma dosagem bioquímica, por exemplo, a glicemia de jejum, com valores de referência normais entre 70-100 mg/dl, estabelecidos como amplitude, um valor de $\sigma = 5$ seria obtido. Estabelecendo-se $Z = 1,96$ (para 95% de confiança) e um erro amostral $=3$, então $n =$ aproximadamente 10. Mas, por exemplo, na medida do sódio no soro, com valores normais entre 135-145 meq/l, onde $\sigma = 1,66$, o valor n resulta em 16 se o erro amostral for de 0,8.

Logo, para cada um dos parâmetros bioquímicos existiu a possibilidade de estabelecer um valor n , a partir da amplitude (com base nos valores da população normal) e de um valor de erro amostral. Porém, dadas as limitações práticas presentes neste, como em outros estudos com seres humanos, optou-se por estabelecer o valor $n = 30$, com base em autores, inclusive Levine et al. (ibid.), os quais consideraram que com esse valor obtém-se uma distribuição normal dos dados. Assim, apesar de tratar-se de estudo inicial (que deverá ter continuidade, diminuindo a variabilidade) e com valor n sabidamente pequeno, foi esperado que a maior parte dos testes estatísticos resultassem em conclusões de valor científico.

III.4.4.3. Análise dos resultados

Após a importação dos dados pelo programa EPI-INFO 3.3.2[®], os resultados foram estudados por comparação intergrupo, sem estratificação por sexo (grupo ou amostra controle *versus* grupo ou amostra estudo) e de modo estratificado (subgrupo feminino, ou masculino da amostra controle *versus* subgrupo feminino ou masculino, respectivamente, da amostra estudo).

III.4.4.3.1. As hipóteses

A hipótese H_0 (de nulidade) estabeleceu que o grupo, ou subgrupo, da amostra *controle* apresentasse a média (ou a mediana, ou a variância) igual à do grupo ou subgrupo da amostra *estudo*. Que não existiu diferença entre as duas amostras analisadas. Considerando que as amostras foram aleatórias e as populações apresentaram distribuição normal, a não rejeição da hipótese H_0 significou igualdade entre os parâmetros populacionais analisados. H_1 foi a hipótese alternativa à de nulidade.

III.4.4.3.2. O valor crítico e o nível de significância

O valor crítico para os testes de hipóteses foi estabelecido com base num nível de significância de 0,05. O valor P expressou o nível observado de significância. Assim, quando o valor P do teste foi menor ou igual a 0,05, rejeitou-se a hipótese H_0 (de nulidade). Dessa forma aceitou-se a hipótese alternativa, segundo a qual a média (ou mediana ou variância) entre as duas amostras foram diferentes.

III.4.4.3.3. Os testes de hipótese

O programa EPI-INFO permitiu a utilização dos testes ANOVA, Kruskal-Wallis, e de Bartlett.

III.4.4.3.3.1. Teste para variâncias iguais

O teste ANOVA permite avaliar diferenças entre os parâmetros de vários grupos. No presente estudo apenas dois grupos foram comparados e a aplicação do teste ANOVA equivaleu à aplicação do "teste t para diferenças entre duas médias aritméticas, quando são comparadas duas amostras independentes". O referido teste t , que compara duas médias aritméticas, pode ser aplicado sempre que duas amostras apresentarem variâncias iguais.

III.4.4.3.3.2. Teste para variâncias diferentes

O teste de classificações de Kruskal-Wallis para diferenças entre c medianas (onde $c > 2$) é uma extensão do "teste de soma de classificações de Wilcoxon para duas amostras independentes". No presente estudo o programa não permitiu o uso do segundo, cujo princípio é aplicado para comparação entre duas medianas, mas permitiu a aplicação do teste de Kruskal-Wallis.

O teste da soma das classificações de Wilcoxon para diferenças entre duas medianas é um procedimento não paramétrico, que provou ser quase tão eficaz quanto o teste t de variâncias agrupadas (quando as variâncias das amostras são iguais) e o teste t de variâncias separadas (quando as variâncias das amostras são diferentes). Sempre que os tamanhos de amostras sejam pequenos não se possa ou deseje admitir a premissa de que os dados foram extraídos de populações normalmente distribuídas pode-se utilizar um procedimento não paramétrico, que não dependa da premissa da normalidade para as duas populações.

Dessa forma, o teste de Kruskal-Wallis foi aplicado sempre que a premissa da normalidade das populações não foi admitida, devido a diferenças entre as variâncias das amostras, ou quando a amostra foi considerada muito pequena (subgrupo masculino). Portanto, nesses casos, pelo método do valor P , foram comparadas as medianas.

III.4.4.3.3. Teste de homogeneidade de variâncias (teste de Bartlett)

O teste de Bartlett foi aplicado para verificar a homogeneidade das variâncias e, a partir disso, optar entre ANOVA e Kruskal-Wallis. Assim, sempre que o programa forneceu um valor $P \leq 0,05$ pelo teste de Bartlett, interpretou-se que a hipótese de igualdade de variâncias foi rejeitada. Então, o teste de hipóteses não paramétrico, Kruskal-Wallis, foi aplicado.

O teste de Bartlett é equivalente ao teste F, aplicado para duas amostras, a partir de cujo resultado opta-se por um dos dois testes paramétricos para variâncias iguais, o "teste t de variância agrupada" e o "teste t de variância agrupada com transformação normatizante"; ou opta-se por procedimento não paramétrico, "o teste da soma de classificação de Wilcoxon", quando as variâncias são diferentes.

III.4.4.3.3.4. Teste de hipóteses para amostras pequenas ($n < 10$)

No caso dos subgrupos masculinos onde n foi < 10 , aplicou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, que comparou medianas, independentemente do resultado do teste de Bartlett. Devido ao valor n ser muito pequeno, não optou-se pela premissa da homogeneidade da população. Da mesma forma que para os outros testes, o nível observado de significância foi informado pelo valor P .

III.4.4.4. Interpretação (e discussão) dos resultados

III.4.4.4.1. Considerações sobre significância estatística

Segundo Motta e Wagner (2003) de acordo com a teoria estatística, o valor P é contínuo, varia entre 0 e 1, e representa a compatibilidade dos dados observados com a hipótese nula. A insistente classificação dicotômica, do tipo sim ou não, dos testes estatísticos, faz com que valores de $P = 0,06$ e $P = 0,60$ sejam absurdamente tratados como resultados não significativos. Segundo os autores, *“quando se encontra um valor P não significativo (seja ele qual for) isso não é prova de que a hipótese nula seja*

verdadeira, mas que a probabilidade de erro do tipo I foi considerada grande para indicar a rejeição de H_0 . Um outro engano é achar que P é a probabilidade de H_0 ser verdadeira. Apesar dessa linha de raciocínio não induzir a conclusões errôneas, sua lógica está conceitualmente equivocada" (...). Em vista do que foi dito, é importante salientar que significância estatística envolve uma simples questão de probabilidade sobre a existência ou não de uma associação entre exposição e desfecho (qualquer associação de qualquer tamanho). Assim se a amostra for pequena, associações moderadas ou até mesmo fortes podem ser consideradas não significativas (...). Por outro lado, em grandes estudos epidemiológicos, até mesmo fracas associações atingem com facilidade a marca de $P=0,001$. Portanto, é fundamental compreender que existe uma grande diferença entre significância estatística e significância (relevância) científica. Conseqüentemente a significância estatística nada informa sobre o tamanho ou relevância significativa da associação.

III.4.4.4.2. Interpretação dos testes de hipóteses

A partir e apesar das considerações dos autores, pragmaticamente estabeleceu-se, que:

- para valor P (nível observado de significância) $\leq 0,05$ a diferença entre os grupos ou subgrupos é "*estatisticamente significativa*" e que
- para valor P superior a 0,05 a diferença é "*estatisticamente insignificante*".

Ou seja, dada a extensão do presente estudo, a classificação dicotômica criticada pelos autores, foi usada para facilitar a discussão. Porém, é importante salientar o real significado do valor de P inferior ou superior a 0,05.

Segundo Motta e Wagner (ibid.) quando especifica-se um nível de significância (α) de 5%, existe uma probabilidade de 0,05 de rejeitar a hipótese nula sendo a mesma verdadeira (erro tipo I). Para cada teste e nível de significância há um valor numérico crítico para rejeição da hipótese nula e, quando o valor calculado da estatística obtida pela aplicação do teste for maior ou igual ao valor crítico da tabela, a hipótese da nulidade é rejeitada. Mas, com o auxílio de computadores, na etapa do teste de hipótese, o valor P possibilita o mesmo tipo de julgamento, segundo o qual quando $P \leq$

α rejeita-se H_0 e quando $P \geq \alpha$ não se rejeita H_0 .

Considerando o exposto acima, sempre que, frente a um resultado utilizou-se a sentença "*as diferenças ($P \leq 0,05$) foram considerados estatisticamente significativas*", pretendeu-se expressar a seguinte idéia:

- decidiu-se concluir, a partir do valor P do teste de hipótese, que a hipótese H_0 , segundo a qual existe igualdade entre o que foi comparado (média, mediana ou variância), deve ser rejeitada. Ou ainda: *rejeite-se a hipótese nula. Existe uma probabilidade inferior a 0,05 (5%) de erro nessa decisão*".

e quando aplicou-se a sentença: "*as diferenças ($P > 0,05$) não foram consideradas estatisticamente significativas*" pretendeu-se expressar a seguinte idéia:

- aceite-se a hipótese nula. Existe uma probabilidade inferior a 0,05 (5%) de erro nessa decisão.

Segundo Motta e Wagner (ibid.) erros do tipo I, rejeitar a hipótese de nulidade quando ela é verdadeira (considerar que existe diferença quando na realidade não há) podem ocorrer em amostras muito pequenas ($n < 10$), mas erros do tipo II, não rejeitar a hipótese da nulidade, quando a nulidade é falsa (considerar que não há diferença quando na realidade há) estão mais relacionados a amostras pequenas do que erros do tipo I.

No presente estudo essas considerações foram importantes porque, mediante a estratificação por sexo, o subgrupo masculino resultou num valor n muito pequeno. E, em boa parte dos resultados, observou-se que não houve diferença entre as medianas, ou seja, não rejeitou-se a hipótese da nulidade.

III.4.4.4.3. Interpretação (e discussão) do significado científico, ou clínico

A partir da interpretação dos testes de hipótese, dos resultados de outros autores, e dos valores normais de referência, procurou-se discutir a importância

científica do resultado.

Quando o achado foi semelhante ao de outros autores considerou-se o resultado como um acréscimo ao conhecimento no tema. Quando o achado foi discordante procurou-se uma justificativa para tal achado, entendendo-se que, apesar do controle de qualidade ter sido aplicado nas etapas pré-analíticas, analíticas e pós-analíticas, existiu a possibilidade de erros. E, além disso, enfatizou-se a necessidade de estudo com maior número de indivíduos para respaldar o resultado. Dentre as justificativas para as divergências entre autores, estão a heterogeneidade quanto: ao número de episódios sofridos; ao sexo, ao caráter ambulatorial *versus* interno do tratamento; à severidade do transtorno; à idade e à retirada ou não de medicamentos antidepressivos.

Os valores de referência normais para cada parâmetro foram demonstrados nos anexos 4, 5 e 6.

O resultado "estatisticamente significativo" (significando que, para o parâmetro analisado, existe diferença entre a população de pacientes na fase inicial do episódio de TDM e a população saudável) não precisa ser corroborado por comparação ao valor de referência normal. Ainda que o resultado encontrado esteja dentro da faixa de referência normal, apresentando pouca sensibilidade diagnóstica, ele pode ter significado científico. E, a despeito da significância clínica pequena ou inexistente, pode ser importante na elucidação da patofisiologia do transtorno.

Muitos parâmetros foram discutidos e não foi apontado nenhum como marcador biológico ideal, mas é possível que a combinação de resultados significativos produza um perfil relativamente satisfatório para diagnosticar o transtorno. Para um transtorno do humor, de tamanha complexidade, é possível que não seja encontrado um, ou "o marcador" ideal mas que, vários parâmetros combinados, resultem num diagnóstico laboratorial de boa sensibilidade e especificidade.

III.5. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O projeto da presente pesquisa, incluindo os métodos descritos nesse capítulo, bem como os riscos e benefícios inerentes, e o "termo de consentimento livre e

esclarecido" foi apresentado ao Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e aprovado em 07/10/2003, sob número 167/03.

As amostras foram escolhidas aleatoriamente, com base nos critérios de inclusão e exclusão. O recrutamento de voluntários saudáveis, em academias, foi feito para facilitar o preenchimento do critério de saúde no sentido mais amplo possível, incluindo aspectos físicos, mentais e sociais; e visando homogeneidade de faixa etária.

Não houve inclusão dos pesquisadores ou parentes em nenhuma das amostras.

Não foram feitas análises daqueles voluntários que não preencheram os critérios.

Todos os voluntários foram esclarecidos sobre os detalhes da pesquisa, de modo especial através do "termo de consentimento livre e esclarecido", que foi entregue com antecedência. Todos os voluntários apresentaram o termo assinado. Todos os voluntários demonstraram satisfação em participar do projeto e não houve queixas ou relato de prejuízos decorrentes da participação.

Alguns resultados foram excluídos, após a constatação de alterações laboratoriais, embora sem relato de sintomas (por ex. intensa bacteriúria).

Os demais resultados foram incluídos no banco de dados, exceto quando houve erro nas etapas pré-analíticas, ou analíticas.

IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO

IV. 1. FUNDAMENTOS

IV. 1.1. Semelhanças Intergrupo

Foram feitas análises estatísticas para comprovar a homogeneidade entre as amostras estudo e controle, quanto a idade e o sexo. Não foram encontradas diferenças significativas para sexo ($P = 0.4509$, ANOVA) ou para idade ($P = 0.5022$, ANOVA). Os resultados estão demonstrados abaixo.

IV.1.1.1. Sexo

TABELA 1.1.1 – ANÁLISE INTERGRUPO DO SEXO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	1,1562	1,2333
Variância	0,1361	0,1851
Desvio padrão	0,3689	0,4302
Teste ANOVA	$t = 0.7589$	Valor $P = 0.4509$

IV. 1.1.2. Idade

A tabela abaixo demonstra os valores da análise não estratificada. No caso da análise realizada separadamente para homens e mulheres observou-se que a hipótese de igualdade entre os grupos foi mantida, com valores $P = 0.6679$ (ANOVA) e $P = 0.3675$ (Kruskal-Wallis) para mulheres e homens, respectivamente.

TABELA 1.1.2 - ANÁLISE INTERGRUPO DA IDADE

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	35,0938	33,6333
Variância	75,1845	69,5506
Desvio padrão	8,6709	8,3397
Teste ANOVA	$t = 0.6751$	Valor $P = 0.5022$

IV.1.1.3. Avaliação do estado mental pela aplicação do questionário "Mini Exame do Estado Mental" (anexo 3)

O mini exame do estado mental (MEM) é composto por diversas questões tipicamente agrupadas em sete categorias, cada uma delas planejada com o objetivo de avaliar "funções" cognitivas específicas: orientação para tempo (5 pontos), orientação para local (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), lembrança das três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto). O escore do MEM pode variar de um mínimo de 0 até um total máximo de 30 pontos. A escala é simples de usar e pode ser facilmente administrada em 5-10 minutos. (ALMEIDA, 2005).

Em nosso meio, na primeira versão publicada por Bertolucci et al. (1994) apud Brucki, et al. (2003) foi observada clara e forte influência da escolaridade sobre os pontuação totais do MEM, replicando resultados de trabalhos anteriores em outras populações, em que também se constatarem pontuação menores em indivíduos com níveis educacionais mais baixos. No mesmo ano foram sugeridas algumas alterações a essa primeira versão, a fim de servir como modelo para uso em nosso meio. Nas modificações agora sugeridas visou-se a uma adaptação do teste para que esse servisse para o uso em ambiente hospitalar, consultório ou estudos populacionais. Optou-se por não delimitar níveis de corte, pois esses podem ser diferentes dependendo da doença de base do paciente entrevistado (BRUCKI, et al. 2003).

O presente estudo revelou, na análise do grupo não estratificado, que não existe diferença no estado mental entre os grupos, mas existe uma tendência para diferença com valor $P = 0,0568$ do teste Kruskal-Wallis (tabela 1.1.3). A análise estratificada forneceu valor $P = 0.0582$ (Kruskal-Wallis) para o sexo feminino e $P = 0.8560$ (Kruskal-Wallis) para o sexo masculino. A tendência no subgrupo feminino pode ser devida a diferença no grau de instrução dos dois grupos, considerando os locais de chamada (ambulatório do SASC *versus* academias de ginástica e campus da Universidade Federal). A diferença no grau de instrução dificulta a pontuação pelo examinador, apesar das mudanças introduzidas na literatura, conforme descrito no parágrafo anterior. Porém, percebe-se nas entrevistas que a dificuldade de concentração, um sintoma presente na grande maioria dos pacientes, e a

ansiedade, prejudica o desempenho dos mesmos nos testes, como prejudica o desempenho nas atividades profissionais e/ou acadêmicas. Considerando esses dois pontos de vista, conclui-se que uma provável diferença no estado mental entre o grupo estudo e controle poderá ser comprovada comparando-se grupos homogêneos quanto ao grau de instrução.

TABELA 1.1.3 - ANÁLISE INTERGRUPO DO ESTADO MENTAL

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	25,2188	26,3667
Variância	4,8861	0,9989
Desvio padrão	2,2104	0,9994
Mediana	25,5000	27,0000
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 3.6298	grau de liberdade =1;	Valor P = 0.0568

IV.1.2. Diferenças Intergrupo

IV.1.2.1. Medida do grau de depressão pela escala de Hamilton 24 itens (HAM-D 24-anexo 1)

Embora não se disponha de parâmetros fisiológicos ou biológicos para avaliar as manifestações clínicas da depressão, as escalas de avaliação servem para medir e caracterizar os sintomas, isto é, traduzem o fenômeno clínico em informações objetivas e quantitativas. As informações transmitidas pelas escalas de avaliação podem ser usadas para auxiliar no diagnóstico, para documentar o estado clínico do deprimido em um determinado momento ou para complementar informação do paciente que passou por uma avaliação clínica prévia. Em geral, as escalas para avaliação de estados depressivos visam descrever as amostras de pacientes utilizadas, indicando os sintomas presentes ou ausentes no quadro clínico (MORENO e MORENO, 1999).

A escala de avaliação para depressão de Hamilton foi desenvolvida há mais de 40 anos, porém mantém sua posição de escala administrada pelo pesquisador mais usada mundialmente. Serve de escala-padrão comparativa para outras desenvolvidas mais recentemente (id.Ibid).

A escala HAM-D possui de 17 a 21 itens dependendo da versão, ou ainda 24 itens (os três tópicos adicionais são desamparo, desesperança e desvalia). Os

itens são avaliados de acordo com a intensidade e a frequência dentro de um período determinado de dias. Não possui entrevista padronizada, mas depende da habilidade do entrevistador em coletar as informações e fazer decisões sobre os pontuação. Foi elaborado recentemente um manual estruturado para entrevista HAM-D (WILLIAMS, 1988 apud MORENO e MORENO, 1999), a fim de padronizar as indagações do entrevistador. Esse manual possui a vantagem da confiabilidade dos itens individuais, sem aumentar significativamente o tempo para administrar a escala (MORENO e MORENO, 1999).

Estabeleceu-se como critério de inclusão pontuação mínima e máxima na escala de Hamilton-D para o grupo de estudo e controle igual a 20 pontos e 04 pontos, respectivamente. As visualizáveis significâncias das diferenças intergrupo estão demonstradas abaixo, nas tabelas 1.2.1 e 1.2.2.

A análise, não estratificada por sexo, demonstrou que as pessoas em episódio de TDM apresentaram pontuação significativamente maior, com valor $P < 0,001$ (Kruskal-Wallis), conforme demonstrado na tabela 1.2.1. No caso da análise realizada separadamente para homens e mulheres observou-se que a significância mantém-se tanto para as mulheres ($P < 0,001$ do teste Kruskal-Wallis) quanto para os homens ($P = 0,0041$ do teste Kruskal-Wallis).

TABELA 1.2.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DA INTENSIDADE DA DEPRESSÃO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	38,9062	2,2667
Variância	59,1845	1,7195
Desvio padrão	7,6931	1,3113
Mediana	39,0000	2,0000
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 46,0401	grau de liberdade =1;	Valor $P < 0.0001$

IV.1.2.2. - Medida do grau de ansiedade pela aplicação da escala HAM-A (anexo 2)

Embora as manifestações fisiológicas induzidas pelos estados de ansiedade sejam passíveis de mensurações objetivas e diretas, escalas de avaliação de sintomatologia ainda são os instrumentos de mensuração mais comumente usados em pesquisa psiquiátrica no campo dos transtornos ansiosos. De fato, Max Hamilton inaugurou a fase moderna da pesquisa em psicofarmacologia ao publicar em 1959

sua escala de avaliação de ansiedade (HAMILTON, 1959 apud BERNIK, 2004). Esta escala diferenciava-se dos instrumentos até então em uso (basicamente inventários de personalidade) por basear seus itens unicamente em variáveis clínicas (avaliação sintomatológica *versus* funcionamento psicológico (HAMILTON, 1987 apud BERNIK, 2004). O princípio no qual se baseou a construção desta escala (e de outras posteriores de mesma metodologia) é que, quanto mais grave for a manifestação de uma patologia, maior será o número de sintomas característicos que se apresentam. Se o número de sintomas (agora *itens*) for relativamente grande (7 ou mais, de acordo com CHICCHETTI et al. 1985 apud BERNIK, 2004), a contagem dos sintomas (*check-list*) torna-se um instrumento quantificador útil, confiável e de boa validade. Mais ainda, como clínicos estão acostumados a comparar pacientes com suas condições prévias ou ainda pacientes entre si, gradientes de gravidade costumam ser também de fácil aplicação e alta confiabilidade. Dessa forma, acrescenta-se uma segunda dimensão à escala (pontuações: ausente, leve, moderado ou grave, que podem ser substituídos por números: 0, 1, 2 ou 3) o que aumenta muito a possibilidade de pontuação e a sensibilidade e utilidade do instrumento. Trata-se agora não mais um *check-list* de sintomas e sim uma escala de avaliação. (BERNIK, 2004).

No presente estudo aplicou-se a escala de ansiedade HAM-A, a qual revelou, na análise do grupo não estratificado, que as pessoas em episódio de TDM apresentaram uma pontuação significativamente maior, com valor de $P < 0,001$ (Kruskal-Wallis - tabela 1.2.2). No caso da análise realizada separadamente para homens e mulheres observa-se que a diferença e o valor de P mantêm-se tanto para as mulheres ($P < 0,001$ do teste Kruskal-Wallis) quanto para os homens ($P = 0,0143$ do teste Kruskal-Wallis).

TABELA 1.2.2 - ANÁLISE INTERGRUPO DA INTENSIDADE DA ANSIEDADE

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	34,9688	5,7667
Variância	64,0312	28,3920
Desvio padrão	8,0020	5,3284
Mediana	35,0000	4,0000
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 44.6860 grau de liberdade =1; Valor P < 0.001		

Considerando que 0= ausência; 1= intensidade ligeira; 2= intensidade média; 3= intensidade forte; 4= intensidade máxima (incapacitante); o número de itens do questionário (vide anexo 2), e a pontuação obtida, concluiu-se que o grupo estudo apresentou ansiedade de grau médio a forte, enquanto o grupo controle apresentou ligeira ou nenhuma ansiedade.

Com o intuito de reforçar e sintetizar os resultados, fundamentais ao presente estudo, a tabela 1.3 demonstra os valores de média e de P, para as diferenças e semelhanças entre os dois grupos.

TABELA 1.3 -DIFERENÇAS E SEMELHANÇAS INTERGRUPO -fundamentos do estudo

	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE	p
Componentes (n)	32	30	-
Idade média	35,0938	33,6333	0.5022 (=)
Sexo	1,1562	1,2333	0,4509 (=)
Estado Mental	25.2188	26.3667	0.0568 (=) (≠)
Grau de depressão	38,9062	2,3333	< 0,0001 (≠)
Grau de ansiedade	34,9688	5,7667	< 0,0001 (≠)

(=) significa que não existe diferença entre os grupos; (≠) significa que existe diferença real entre os grupos; (=) (≠) significa que os grupos tendem a ser diferentes

IV.2. ESTUDOS COMPLEMENTARES

Foram feitas algumas medidas, com o objetivo de complementar o estudo. Essas medidas não foram analisadas pormenorizadamente e, de um modo geral, auxiliaram na confirmação dos critérios de exclusão. Além de questionário geral sobre saúde, incluindo estados infecciosos da infância, medicamentos ingeridos no passado, posição social, hábitos alimentares, lazer, entre outros, foram feitas medidas de peso, altura, pressão arterial, pulso e ventilação. Algumas dessas medidas estão descritas em tabelas, a seguir, e discutidas sucintamente.

IV.2.1. Medidas de Peso e Altura

O peso na análise estratificada por sexo ou não estratificada (tabela 2.1), resultou em diferença não significativa.

Quanto à altura, o presente estudo revelou, na análise do conjunto, que não existe diferença significativa de altura, com médias de 1,61 m e 1.64 m, para o grupo

de estudo e controle, respectivamente, com valor $P = 0.1357$ (ANOVA). Entretanto, na análise estratificada, para o subconjunto feminino as médias foram de 1.58 m e 1.62 m para o grupo estudo e controle, respectivamente ($P = 0.0178$ do teste ANOVA, tabela 2.1) indicando que as voluntárias saudáveis são mais altas que as pacientes. Para os homens, o teste de Kruskal-Wallis evidenciou que não há diferença entre controle e estudo no parâmetro altura.

TABELA 2.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DO PESO (E DA ALTURA EM MULHERES)

	PESO (KG) GRUPO DM	PESO (KG) GRUPO CON	ALTURA (CM) SUBGRUPO FEM DM	ALTURA (CM) SUBGRUPO FEM CON
Componentes (n)	32	30	27	23
Média	65,31	61,27	158,04	162,09
Desvio padrão	11,87	9,66	5,77	5,869
Teste ANOVA	t = 1.4657 P = 0.1480 GL = 1			t = 2.4547 P = 0.0178 GL = 1

DM = depressão maior; FEM = feminino; CON = controle

IV.2.2. Medidas de Ventilação, Pulso e Pressão Arterial

IV.2.2.1. Ventilação

A ventilação medida no voluntário deitado, conforme descrito em Material e Métodos, foi superior para o grupo de estudo, tanto para o subgrupo masculino, quanto para o feminino, em relação ao grupo controle, mas a diferença do ponto de vista estatístico não é significativa. O maior número de ventilações não é surpreendente para pessoas que apresentam um quadro de ansiedade (FISIOLOGIA DA RESPIRAÇÃO, 2005), tal como o apresentado pelas pessoas do grupo de estudo, demonstrado na tabela 2.2.1.

TABELA 2.2.1 - ANÁLISE INTERGRUPO PARA MEDIDAS DE VENTILAÇÃO

	DEPRESSÃO	CONTROLE	VALOR P
FEMININO (média/ P -ANOVA)	14.77 vent/min	12.78 vent/min	0.0894
MASCULINO (mediana/ P-KRUSKAL-WALLIS)	19.00 vent/min	17.00 vent/min	0.4594

IV.2.2.2. Pulso e Pressão arterial

Nas medidas de pulso e PA a posição “em pé 1” refere-se ao momento em que o paciente foi convidado a ficar prontamente em pé, logo após ter ficado deitado (em torno de 15 a 20 minutos). A posição “em pé 2” refere-se a uma medida feita depois do paciente ter ficado algum tempo em pé, por um tempo maior que na posição “em pé 1”. A posição “sentado 1” foi tomada, após a colheita do sangue, no início da entrevista e a posição “sentado 2” refere-se ao final da entrevista, quando o paciente esteve sentado por uma hora ou mais, respondendo aos questionários.

Para o sexo feminino, as medidas de pressão arterial e pulso foram, apenas na posição “sentado 2”, significativamente maiores (tabela 2.2.2). Para o subgrupo masculino ocorreu do mesmo modo, com alteração significativa, também, do pulso (tabela 2.2.3). Embora tenha ocorrido diferença significativa na posição “sentado 2”, há que se considerar que a etapa de entrevista diferiu para os dois grupos, o que pode ter, em algum grau, influenciado o resultado. Para os voluntários do grupo controle a etapa de entrevistas desenvolveu-se mais fluentemente, e finalizou em tempo inferior. Os indivíduos com depressão apresentaram necessidade maior de falar, de tal forma que o conjunto de escalas requereu não menos que duas horas para ser aplicado. O tempo de permanência das pessoas em episódio de TDM no laboratório foi de aproximadamente 4 horas. A segunda medida ocorreu entre as 11 e as 12 horas, enquanto que no grupo controle, geralmente foi feita antes das 10 horas.

TABELA 2.2.2 – ANÁLISE INTERGRUPO (SUBGRUPO FEMININO) PARA PULSO E PRESSÃO ARTERIAL

	PA-SIST/DIAS E PULSO DEPRESSÃO	PA-SIST/DIAS E PULSO CONTROLE	P-ANOVA	INTERPRET
Componentes (n)	27	23		
Deitado	102.0/62.8 - 68.0*	101.8/59.6 - 62.8	0.0589	*> Dias
Em pé -1	114.6/72.7 - 79.9	111.5/70.2 - 75.7		
Em pé-2	112.9/73.4 - 86.8	108.1/68.2 - 83.8	0.0184	≠ > Dias
Em pé media	113.8/73.1 - 83.3	109.8/69.2 - 79.7	0.0451	≠ > Dias
Sentado 1	109.3/69.4 - 74.6 1	110.3/68.9 - 70.3 1		
Sentado 2	116.8/74.1 - 73.7	109.4/68.1 - 70.8	0.0032 e 0.0029	≠ >Sist. e Dias

*tendência a serem realmente diferentes; ≠ = significativamente diferentes
Sist. = sistólica; Dias = diastólica; Interpret. = interpretação

TABELA 2.2.3 - ANÁLISE INTERGRUPO (SUBGRUPO MASCULINO) DAS MEDIANAS DE PULSO E PRESSÃO ARTERIAL

	PA SIST/DIAS-PULSO-Depressão	PA SIST/DIAS-PULSO-Controle	P-KRUSKAL-WALLIS	INTERPRET.
Componentes (n)	5	7		
DEITADO	120/70 - 69	115/ 64 - 56	0.0143	≠ > pulso
EM PÉ-1	129/83 - 76.0	125/82 - 62	0.0372	≠ > pulso
EM PÉ-2	135/83 - 85	129/79 - 64	0.0228	≠ > pulso
SENTADO 1	138/85 – 73.0	123/80 - 60.0		
SENTADO 2	139.5/85.5- 82.5	122/80. 0 - 60.0	0.0104 /0.0218 e 0.0224	≠ > Sist., diast e pulso

≠ = diferentes; Sist. = sistólica; Dias = diastólica; Interpret. = interpretação

Segundo Rudorfer et al. (1985) a concentração de noradrenalina plasmática em pacientes com depressão maior é significativamente inferior à de pessoas saudáveis, quando deitados. A mudança na concentração plasmática de NA, aumentando na posição vertical, ocorre em maior proporção nos indivíduos com transtorno afetivo. Segundo esses autores o aumento em voluntários saudáveis é de ~ 92%, ao passo que na depressão unipolar chega a ~ 176%.

Outros estudos demonstraram diferenças significativas nas concentrações de NA plasmática para as posições horizontal e vertical. Roy et al. (1985) apud Rudorfer et al. (1985), Lake et al. (1976) apud Rudorfer et al. (1985) e Veith et al. (1983) apud Rudorfer et al. (1985) encontraram valores maiores na posição vertical para voluntários saudáveis e em pacientes com depressão unipolar. Jones et al. (1979) apud op. cit., valores maiores na posição vertical para voluntários saudáveis. Barnes et al. (1983) apud op. cit., encontraram valores superiores na posição vertical, em pacientes com depressão. Esler et al. (1982) e Wyatt et al. (1971) apud op. cit. encontraram valores maiores de NA plasmática em pacientes com depressão unipolar em comparação a voluntários saudáveis, na posição horizontal.

Rudorfer et al. (1985) afirmaram que as mudanças cardiovasculares posturais – elevação da pressão diastólica e batimentos cardíacos nos pacientes por eles estudados não foram úteis para distinguir o grupo de estudo do grupo controle (não houve diferença significativa) e, porque encontraram concentrações maiores de NA plasmática nos pacientes, na posição vertical, sugeriram que a depressão é acompanhada por uma insuficiente hiperatividade ao stress fisiológico. Os autores sugeriram, portanto, que, apesar do aumento nas taxas de NA, ocorrendo mais

intensamente nos pacientes, esse aumento não produziu os efeitos fisiológicos esperados.

Lake et al. (1982) encontraram em pacientes com transtorno afetivo maiores concentrações de NA plasmática, e maiores batimentos cardíacos (taquicardia) que em voluntários saudáveis, mas não detectaram diferença na pressão arterial. Os valores de NA plasmática encontrados foram de ~ 790 versus 490 pg/ml; e ~ 530 versus 280 pg/ml nas posições vertical e horizontal, para grupo portador de transtorno afetivo e controle, respectivamente. Eles afirmaram que, pelo fato da NA ser o principal neurotransmissor do sistema nervoso simpático, os dados eram sugestivos de hiperatividade simpática em pacientes com depressão. Os autores discutiram a respeito da *insuficiência de infra-regulação em receptores α -adrenérgicos* de pacientes com depressão maior e afirmaram que, apesar dos níveis de NA dos pacientes com transtorno afetivo terem sido superiores (285 pg/ml) aos encontrados em pacientes com hipertensão essencial, aqueles não apresentaram quadro de hipertensão, mas sim de taquicardia. Os autores teceram considerações sobre os receptores beta-adrenérgicos afirmando que, quando o sistema nervoso simpático é ativado para liberar NA, o batimento cardíaco aumenta através dos receptores beta-adrenérgicos, enquanto que a pressão arterial aumenta através da vasoconstrição mediada pelos alfa-receptores. E, partindo da teoria da *inapropriada supersensibilização de receptores alfa* na depressão (descritos em número aumentado em plaquetas e apropriadamente infra-regulados após terapia crônica com antidepressivos tricíclicos, por Garcia-Sevilla et al. 1981, op. cit.), sugeriram uma justificativa para a não elevação de pressão diastólica frente ao batimento cardíaco e níveis de NA.

No presente estudo a tabela 2.2.3 demonstrou o pulso visivelmente aumentado em relação ao grupo controle, nos homens. Nas mulheres evidenciou-se tendência a diferença, para mais, apenas na posição deitado, com valor $P = 0,0589$ (tabela 2.2.2). Embora sem significância, as médias de pulso em todas as posições foram maiores, sugerindo uma tendência, confirmada nos homens, de atividade noradrenérgica aumentada no grupo de pessoas em episódio de TDM.

Nos homens com DM, o achado de pulso significativamente maior, em praticamente todas as medidas, sem concomitância de elevação da PA é mais

passível de corroborar a hipótese apresentada por Lake et al. (1982), porém o número de indivíduos masculinos foi pequeno no presente estudo.

Nas mulheres encontrou-se para as posições *em pé 2* e *sentado 2*, valores significativamente maiores da pressão diastólica e nas demais posições os valores tendem a ser superiores.

Lake et al. (1982) nada descreveram, na publicação citada, sobre o sexo do grupo de pacientes com transtorno afetivo e controle, por eles estudados. No presente estudo, esses resultados obtidos juntamente com os demais (apresentados e discutidos a seguir) apontam para diferenças nos perfis de homens e mulheres em depressão. Mas isso precisa ser confirmado com amostras maiores do subgrupo masculino.

IV.3. ESTUDOS LABORATORIAIS

IV.3.1. Dosagem de Proteínas Totais no Soro

A média dos valores de proteínas totais foi de 7,43 g/dl para os voluntários saudáveis e dos pacientes foi de 7,40 g/dl, muito próximos ao valor médio de referência estabelecido pelo método utilizado, que vai de 6,4 g/dl a 8,3 g/dl. A análise estatística, utilizando o teste paramétrico ANOVA forneceu um valor $P = 0,7973$ sendo que a diferença existente entre o grupo de estudo e o grupo controle não foi considerada significativa, conforme demonstrado na tabela 3.1. A análise estratificada por sexo forneceu o mesmo resultado.

TABELA 3.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE PROTEÍNAS TOTAIS

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	7.3969	7.4300
Variância	0,2745	0,2346
Desvio padrão	0,5239	0,4843
Teste ANOVA	$t = 0.2580$	Valor $P = 0.7973$

Maes et al. (1995; 1996) e Van Hunsel et al. (1996) encontraram valores de proteínas totais significativamente menores para o grupo de PPTDM. Esses autores discutem em seus artigos que a diminuição das proteínas totais é resultante da

diminuição da albumina, compensatório a um aumento de proteínas de fase aguda, típico da “reação de fase aguda” e da diminuição da fração gamaglobulina. De fato, o aumento das proteínas de fase aguda em transtornos depressivos foi bem documentado por diversos autores (MAES, et al. 1992b, 1995). Porém, nem todos relataram a diminuição das proteínas totais, o que é justificável, considerando que uma reação de fase aguda, com aumento de proteínas presentes na fração α -1 e α -2 da eletroforese, as quais são proteínas sintetizadas no fígado, pode ser compensado pela diminuição de albumina. A dosagem de proteínas totais, isoladamente, não é utilizada como ferramenta diagnóstica. Considerada insensível, é solicitada, na prática, juntamente com a dosagem de albumina e/ou da eletroforese de proteínas.

IV.3.2. Dosagem de Albumina no Soro

A análise estatística dos resultados da dosagem de albumina em g/dl, conforme pode ser observado na figura 3.2 e tabela 3.2 demonstrou valores médios de 4,2188 e 4,5000 g/dl para os grupos de estudo e controle, respectivamente. O teste ANOVA forneceu um valor $P = 0,0083$ sugerindo diferença significativa entre os grupos. Na análise estratificada por sexo o resultado manteve-se para o subgrupo feminino, com $P=0,035$ (ANOVA), mas não para os homens ($P = 0,1403$ do teste Kruskal-Wallis).

Esse resultado foi confirmado pela análise estatística dos resultados do percentual (%) de albumina (médias~57,16 e 60,60% para o grupo de pacientes e controle, respectivamente) pelo teste ANOVA, que forneceu um valor de $P= 0,0033$, (figura 3.2.1 e tabela 3.2.1) demonstrando que a diferença existente entre os grupo de estudo e o grupo controle tem significância estatística. Na análise estratificada por sexo o resultado manteve-se para o subgrupo feminino, com $P=0,0027$ (ANOVA), mas não para os homens ($P =0,5698$ do teste Kruskal-Wallis).

FIGURA 3.2 - ALBUMINEMIA (EM g/dl)

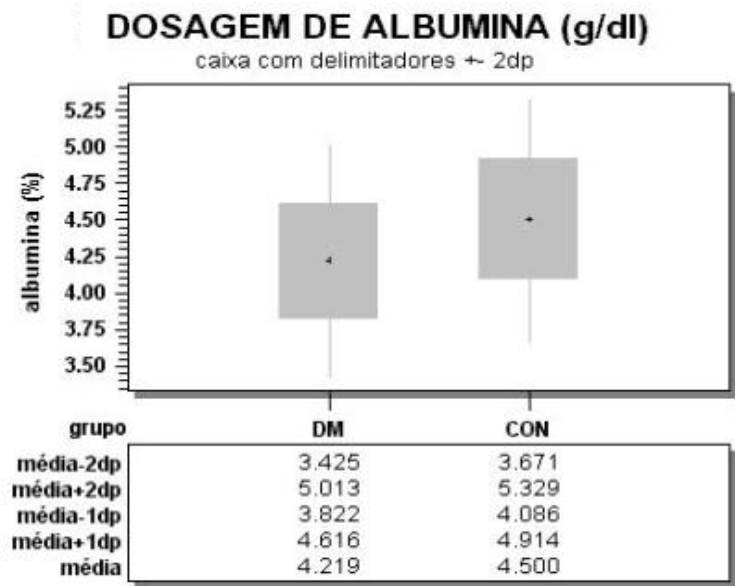


FIGURA 3.2.1 - ALBUMINEMIA (EM PERCENTUAL)

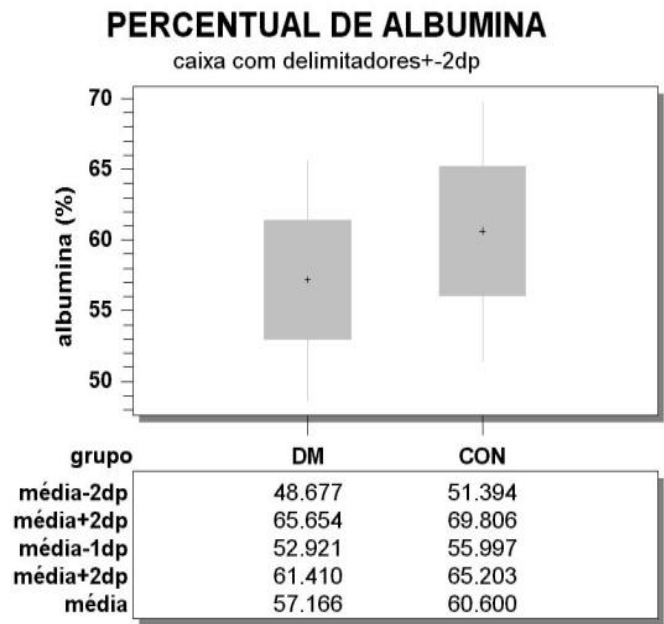


TABELA 3.2 - ANÁLISE INTERGRUPO DA ALBUMINEMIA EM g/dl

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	4.2188	4.5000
Variância	0.1577	0.1717
Desvio padrão	0.3971	0.4144
Teste ANOVA	t = 2.7288	Valor P = 0.0083

TABELA 3.2.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DA ALBUMINEMIA EM PERCENTUAL

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	57.1656	60.6000
Variância	18.0152	21.1897
Desvio padrão	4.2444	4.6032
Teste ANOVA	t = 3.0565	Valor P = 0.0033

A concentração plasmática de albumina pode estar diminuída em situações de perda renal ou intestinal, em casos de desnutrição e em situações de hemodiluição, tal como a hiper-hidratação. Uma outra situação que cursa com albumina plasmática diminuída é a resposta de fase aguda, onde as proteínas, ditas de fase aguda positiva, aparecem em concentrações aumentadas e a albumina diminuída. (MARSHALL, 1995).

Swartz (1990); Maes et al. (1991, 1995, 1996, 1999); Van Hunsel et al. (1996, 1998); Gendall, Bulik e Joyce (1999) e Huang et al. (2005), estudando alterações nas frações protéicas em pacientes com transtornos mentais, descreveram albumina significativamente diminuída em pacientes portadores de TDM. Alguns desses autores encontraram correlação negativa entre a intensidade do transtorno e a albuminemia.

Maes et al. (1991) justificaram a hipoalbuminemia como uma desordem na homeostase das proteínas ou má nutrição protéica no grupo de PPTDM, como consequência da anorexia e depressão severa é caracterizada por anorexia a perda de peso, sintomas que poderiam arriscar o estado nutricional dos pacientes.

Maes et al. (1995) comparando seus resultados aos de estudos realizados por outros pesquisadores sugerem que o achado de hipoalbuminemia ocorre como parte da resposta de fase aguda. Nesse mesmo estudo os autores demonstraram não haver relação significativa entre o decréscimo de proteínas totais e albumina e a atividade do eixo HPA refutando a tese segundo a qual a hipersecreção de glicocorticóides na depressão induz o catabolismo de proteínas e conseqüentemente

decréscimo de proteínas totais e albumina. Por outro lado, relataram o achado de uma alta, positiva e significativa relação, entre porcentagens ou concentrações de alfa 2 globulinas e cortisol basal. A justificativa fundamentada dos autores Marinkovic et al. (1989) apud Maes et al. (1995); Togari et al. (1986) apud Maes et al. (1995); Prowse e Baumann, (1989) apud Maes et al. (1995); Van Vugt, Van Gool e Deutz, (1988) apud Maes et al. (1995) para essa correlação são dois fatores, a estimulação da síntese hepática das proteínas de fase aguda pelo cortisol, induzida pela interleucina-1 ou interleucina-6, e a sustentação da ativação do eixo HPA pelas IL-1 e IL-6. No artigo citado, os autores concluíram que as alterações significativas, ainda que minoritárias, das proteínas totais e frações, presentes em pacientes portadores de TDM, bem como os sintomas retardo psicomotor, insônia intermediária e anorexia, que foram descritos por eles como correlatos psicopatológicos das alterações nas concentrações de proteínas, suportaram a hipótese de que pacientes portadores de TDM apresentam cronicamente a chamada “resposta de fase aguda”.

Huang et al. (2005) conduziram um estudo de alterações da albumina em pacientes portadores de TDM, controlando o fator nutricional com dietas protéicas, bem como as variáveis sexo, idade, IMC (índice de massa corporal) e exercício, com a finalidade de comprovar que a hipoalbuminemia foi devida a uma resposta de fase aguda. Os autores encontraram, com diferenças não significativas no estado nutricional, índice de massa corporal, frequência semanal de exercício físico, idade e sexo, valores significativamente diferentes nas concentrações de albumina, valores menores para o grupo de pacientes portadores de TDM. Esses dados sugeriram que a hipoalbuminemia tem um importante significado clínico, além de má nutrição em depressão.

Segundo Huang et al. (2005) em geral, hipoalbuminemia é um processo multifatorial envolvendo vários processos, tais como ingestão de proteína, síntese de albumina, catabolismo e vazamento para o espaço extravascular. No citado estudo, a ingestão de proteína para pacientes e grupo controle foi controlada e semelhante. A redução na síntese de albumina pode ser um importante razão adicional de baixa concentração sérica de albumina, já que albumina é exclusivamente sintetizada no fígado. Os autores mediram níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e encontraram diferença não significativa entre pacientes e grupo controle.

Em condições inflamatórias a taxa de escape de albumina para o espaço extravascular pode aumentar várias vezes (BALLMER et al. 1994 apud HUANG et al. 2005 e FLECK et al. 1985 apud HUANG et al. 2005). A resposta inflamatória pode ser um importante fator de extravasamento de albumina e possíveis mediadores foram identificados como sendo a IL-2, IL-6 e interferon- α (BALLMER, 2001 apud HUANG et al. 2005).

O transtorno depressivo maior tem sido associado com ativação imune sistêmica e marcadores da resposta inflamatória (MAES et al. 1995b apud HUANG et al. 2005). Huang et al. (ibid.) concluíram que o decréscimo da albumina sérica nos pacientes portadores de TDM pode ser o resultado de ativação imune sistêmica.

IV.3.3. Relação Albumina/Globulina (Relação A/G)

A análise estatística do parâmetro relação albumina/globulina forneceu valores de “p” no teste qui-quadrado de Bartlett inferior a 0,05 ($p < 0,001$). O teste de Kruskal-Wallis forneceu o valor $P = 0,0072$, indicando que o grupo controle apresenta valores significativamente maiores, conforme demonstrado na tabela 3.3.

A análise estratificada por sexo confirmou que o subgrupo feminino apresenta alteração na relação A/G ($P = 0,0072$ do teste Kruskal-Wallis), mas não o subgrupo masculino ($P = 0,6237$ do teste Kruskal-Wallis).

TABELA 3.3 - ANÁLISE INTERGRUPO DA RELAÇÃO A/G

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	1.5469	1.5667
Variância	0.6258	0.0830
Desvio padrão	0.7911	0.2881
Mediana	1.3500	1.5000
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 7.2342	grau de liberdade =1;	Valor P = 0.0072

A concentração diminuída de albumina, já demonstrada, e aumentada de globulinas, justificou uma relação A/G diminuída para os pacientes portadores de TDM.

Os resultados apresentados, somados a dados da literatura, sugeriram que os pacientes portadores de TDM apresentaram-se com “resposta de fase aguda”.

Outras análises, que confirmaram esses achados, foram a determinação do percentual das frações alfa-1, alfa-2, beta e gamaglobulinas (eletroforese de proteínas) e a dosagem das proteínas de fase aguda alfa-1 antitripsina e alfa-1 glicoproteína ácida. Também foram dosadas as gamaglobulinas IgA, IgM, IgG e IgE. Esses resultados estão demonstrados e discutidos a seguir.

IV.3.4. Eletroforese de Proteínas - Fração Alfa-1

Maes et al. (1995) relataram que depressão maior é acompanhada por mudanças nas concentrações das proteínas plasmáticas, e resposta de fase aguda, já que pacientes com depressão maior apresentaram significativamente maiores concentrações da fração alfa-1 globulina que os controles.

No presente estudo, a análise estatística dos resultados da fração eletroforética alfa-1-globulina (valores percentuais) resultou em diferença estatisticamente significativa, para o subgrupo feminino ($P=0,0151$ do teste ANOVA), mas não para o subgrupo masculino ($P=0,2817$ do teste Kruskal-Wallis). A tabela 3.4 demonstra os valores da análise do grupo.

A análise do valor calculado em g/dl, a partir do percentual, resultou em médias e quartis superiores para o grupo estudo, e, em especial para o subgrupo feminino, com valores de P ligeiramente superiores a 0,05 (tabela 3.4.1). Pode-se sugerir que existe tendência para diferença nesse parâmetro entre os grupos. Considerando que o aumento da fração alfa-1 e a diminuição da fração albumina equilibraram o teor de proteínas totais no soro, o resultado encontrado para a dosagem de proteínas totais fica justificado.

TABELA 3.4 - ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE ALFA-1

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	3.4563	3.0200
Variância	0.5574	0.2217
Desvio padrão	0.7466	0.4708
Mediana	3.4000	2.9000
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 6.8872 grau de liberdade =1; Valor P = 0.0087		

TABELA 3.4.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE ALFA-1 (EM g/dl) NO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	0.2559	0.2300
Variância	0.0030	0.0022
Desvio padrão	0.0549	0.0466
Teste ANOVA	t = 1.9992	Valor P = 0.0501

IV.3.5. Dosagem de Alfa-1 Glicoproteína Ácida (α -1AGP)

A α -1AGP é uma das principais proteínas de fase aguda em humanos. Sua concentração no soro eleva-se por aumento da síntese hepática, em resposta a dano tecidual sistêmico, inflamação ou infecção. A expressão do gene de α -1AGP é controlada por uma combinação de mediadores reguladores principais, por ex. glicocorticóides, e uma cadeia de citocinas que envolvem interleucina-1 beta (IL-1 beta), fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina-6 (IL-6) e citocinas relacionadas com IL-6. Está bem estabelecido que a resposta de fase aguda pode acontecer em células extra-hepáticas, e pode ser regulada através de mediadores inflamatórios. A função biológica da α -1AGP é desconhecida, entretanto, supõe-se que possa ter vários efeitos de imunomodulação (FOURNIER, MEDJOUBI-N, e PORQUET, 2000). Essa proteína migra para a zona alfa-1 numa corrida eletroforética.

A figura 3.5 é a demonstração da relação entre o valor em g/dl e o valor superior de referência da alfa-1 glicoproteína ácida, já que o método analítico estabeleceu valores de referência diferentes para homens e mulheres. O valor da média foi de aproximadamente 0.612 mg/dl, enquanto que o grupo controle apresenta média de 0,502 mg/dl. As diferenças entre os dois grupos, significativas,

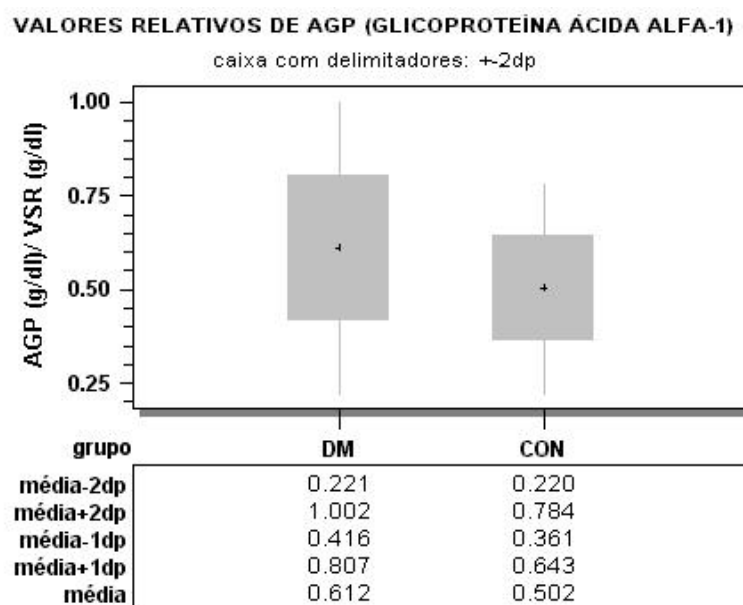
($P = 0,0146$ do teste ANOVA) estão demonstradas na tabela 3.5. A análise estratificada por sexo, resultou em diferença significativa para mulheres ($P = 0,019$ do teste ANOVA), mas não para homens.

TABELA 3.5 - ANÁLISE INTERGRUPO DA RELAÇÃO α -1 GPA/ VSR

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	0.6116	0.5020
Variância	0.0382	0.0199
Desvio padrão	0.1955	0.1411
Teste ANOVA	t = 2.5161 Valor P = 0.0146	

VSR = valor superior de referência

FIGURA 3.5 - RELAÇÃO ENTRE AS DOSAGENS DE α -1 GPA e o VSR



IV.3.6. Dosagem de Alfa-1 Antitripsina (α -1AT)

A α -1 antitripsina é uma proteína inibidora de serina-protease, que inativa a tripsina, mas cuja principal importância reside na inativação da elastase liberadas por neutrófilos num processo inflamatório, que rompe as fibras elásticas e o colágeno (RAVEL, 1997).

Sabe-se que a alfa-1 antitripsina (α -1AT ou AAT) é uma proteína de fase aguda positiva biossintetizada nos hepatócitos, e cuja síntese é estimulada pelas interleucinas. Migra para a zona alfa-1 numa corrida eletroforética.

A dosagem da alfa-1 antitripsina resultou em valores médios superiores para os PPTDM, estatisticamente significativos, pelo teste Kruskal-Wallis (tabela 3.6).

Os resultados estratificados por sexo mantiveram a diferença significativa no subgrupo feminino, com medianas de 173,9 e 127,0 mg/dl ($P < 0,001$ do teste Kruskal-Wallis), mas não no subgrupo masculino, com medianas de 173,9 e 123,0 mg/dl ($P = 0,4641$ do teste Kruskal-Wallis).

TABELA 3.6 - ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	185,5353	126,3367
Variância	3728,8207	327,3121
Desvio padrão	61,0641	18,0918
Mediana	173,8800	125,5000
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 20.9658 grau de liberdade =1; Valor P < 0,0001		

IV.3.7. Eletroforese de Proteínas -Fração Alfa 2

Dentre as proteínas que migram na região alfa-2 estão a α_2 macroglobulina - inibidora de protease (inibe a ação proteolítica da tripsina, calicreína e plasmina); a haptoglobulina (glicoproteína que transporta hemoglobina livre do plasma para o sistema retículo endotelial para degradação, preserva as reservas de ferro e pode comportar-se como proteína fase aguda); e a ceruloplasmina, enzima oxidativa sintetizada no fígado, que transporta cobre e é considerada de fase aguda. (CASTAÑO, 2005).

A análise estatística dos resultados da fração alfa 2 globulina, tanto em g/dl, calculado a partir da dosagem de proteínas totais, como em valores percentuais a partir da leitura densitométrica, demonstrou que os pacientes apresentaram valores maiores que os do grupo controle, significando que uma ou mais proteínas que migram para essa posição na corrida eletroforética estão presentes em quantidades aumentadas no soro dos pacientes. Os resultados estão demonstrados nas tabelas 3.7 e 3.7.1 e figuras 3.7 e 3.7.1.

Na análise estratificada por sexo, as médias foram, para o subgrupo feminino, de 0,69 versus 0,56 g/dl para as pacientes e voluntárias saudáveis, respectivamente. Os valores foram diferentes ($P = 0,0008$ do teste ANOVA) e os valores percentuais foram de ~9,3 e 7,7%, também diferentes ($P = 0,0011$ do teste ANOVA). Para o subgrupo masculino os valores de mediana, tanto em mg/dl (0,60.mg/dl para o controle e 0,56.mg/dl para o estudo) quanto em percentual (7,1 % para o controle e 8,0 % para o estudo) foram semelhantes ($P = 0,8682$ e $P = 0,5691$ do teste Kruskal-Wallis, respectivamente).

FIGURA 3.7 - FRAÇÃO ALFA-2 GLOBULINAS EM VALORES ABSOLUTOS

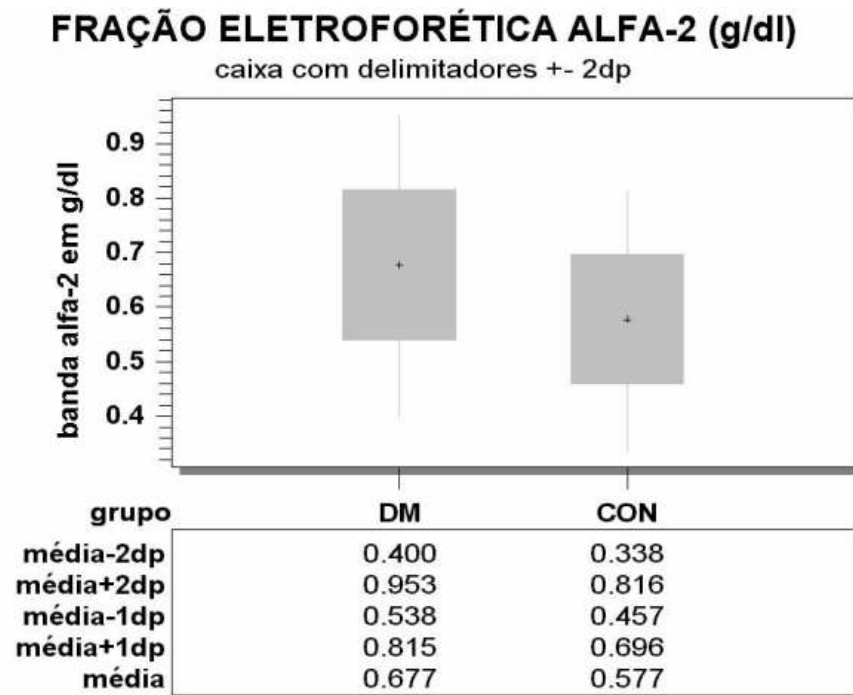


FIGURA 3.7.1 - FRAÇÃO ALFA-2 GLOBULINAS EM VALORES PERCENTUAIS

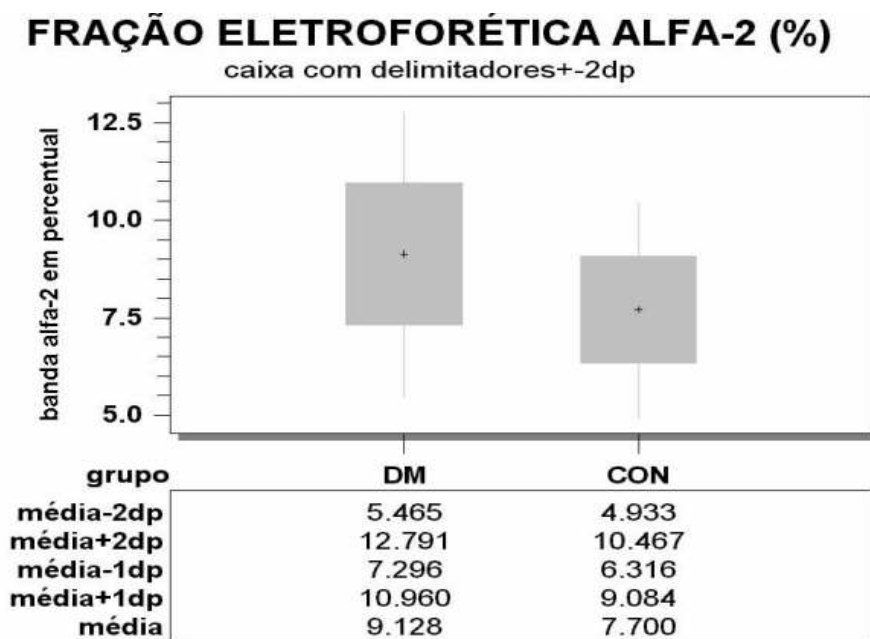


TABELA 3.7 - ANÁLISE INTERGRUPO DA ALFA-2 GLOBULINAS EM g/dl

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	0.6766	0.5767
Variância	0.0191	0.0143
Desvio padrão	0.1382	0.1194
Teste ANOVA	t = 3.0361 Valor P = 0.0035	

TABELA 3.7.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DA ALFA-2 GLOBULINAS EM %

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	9.1281	7.7000
Variância	3.3550	1.9145
Desvio padrão	1.8317	1.3836
Teste ANOVA	t = 3.4464 Valor P = 0.0010	

Assim, a banda alfa-2, sendo significativamente maior nos PPTDM, subgrupo feminino e levando-se em consideração os dados anteriores, de albumina diminuída, fração alfa-1 (α -1AGP) aumentada, pode-se sugerir que o aumento da banda alfa-2 deve-se a aumento da(s) proteínas de fase aguda positivas.

Maes et al. (1995 e 1996) encontraram a fração alfa-2 globulina significativamente maior nos deprimidos.

Song, Dinan e Leonard (1994) sugeriram que depressão está associada com resposta de fase aguda, a qual é possivelmente causada por mudanças em citocinas e secreção de corticosteróides em pacientes deprimidos. Maes et al. (1995) afirmaram que não existe relação significativa entre o decréscimo do conteúdo de proteínas totais e albumina e o índice da atividade do eixo HPA que poderia ser encontrado em deprimidos. Esses achados não apoiaram a tese da hipersecreção de glicocorticóides como indutora do catabolismo de proteínas e, conseqüentemente, decréscimo de proteínas totais e albumina. Os autores citados encontraram uma alta e positiva relação, significativa, entre concentração de alfa-2 globulina e cortisol basal e que esses achados apoiaram a hipótese de que existe resposta de fase aguda, crônica, em depressão.

No presente estudo, demonstrou-se correlação negativa entre percentuais de albumina e alfa-2 globulina, com $r = 0,81$ (significativa, com $P < 0,05$); bem como entre percentuais de alfa-1 globulina e albumina ($r = 0,58$, significativo com $P < 0,05$). Pode-se, portanto afirmar que existe aumento das proteínas de fase aguda, em especial da α -1 antitripsina, que migram na banda alfa-1, além de aumento das proteínas que migram na banda alfa-2, no subgrupo feminino. Esse aumento tem grande probabilidade de ser o responsável pela diminuição da concentração de albumina.

IV. 3.8. Eletroforese de Proteínas - Fração Betaglobulina

A análise estatística dos resultados da fração betaglobulina, pelo teste ANOVA $P = 0.3206$, demonstrou que a diferença existente entre o grupo de estudo e o grupo controle não têm significância estatística (tabela 3.8).

Os resultados em valores percentuais para o grupo confirmaram o resultado anterior, já que a análise estatística demonstrou valor $P = 0,0878$ do teste ANOVA (tabela 3.8.1), mas sugere uma tendência à diferença. Porém, à análise estratificada por sexo, o resultado foi diferente, sendo que para o subgrupo feminino ficou evidente a diferença entre as médias pelo teste ANOVA, que forneceu valor $P = 0,0358$. Para o pequeno subgrupo masculino, analisado pelo teste Kruskal-Wallis o valor P resultou em $0,8069$ indicando não existir diferença entre controle e estudo.

Song, Dinan e Leonard (1994) e Maes et al. (1995), não encontraram diferença significativa em betaglobulinas.

Van Hunsel et al. (1996) encontraram as betaglobulinas mais baixas nos deprimidos. Estes autores mediram a transferrina, e encontraram valores mais baixos da mesma, justificando através desse achado a diminuição das betaglobulinas. Atribuíram a diminuição da transferrina à resposta de fase aguda.

TABELA 3.8 - ANÁLISE INTERGRUPO DA BETAGLOBULINA EM g/dl

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	0.8131	0.7800
Variância	0.0138	0.0203
Desvio padrão	0.1176	0.1424
Teste ANOVA	t = 1.0014	Valor P = 0.3206

TABELA 3.8.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DA BETAGLOBULINA EM %

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	10,9750	10.3667
Variância	1,8116	1.9995
Desvio padrão	1,3460	1.4141
Teste ANOVA	t = 1,7355	Valor P = 0.0878

IV.3.9. Dosagem de Transferrina

Segundo o LABORATORY CORPORATION OF AMERICA a transferrina é responsável por 50 a 70% da capacidade total de transporte do ferro. Já que outras proteínas podem se ligar ao ferro, transferrina não é sinônimo de capacidade de transporte total do ferro (CTTF). Alguns laboratórios fornecem o resultado de transferrina calculado a partir da CTTF, e esse índice parece ser satisfatório como informante do metabolismo do ferro, uma vez que a CTTF, juntamente com o ferro sérico, o índice de saturação da transferrina e a capacidade de transporte livre do ferro, são as informações mais importantes para a avaliação, por ex. da anemia ferropriva. Para a hematologia, portanto, a transferrina pode substituir a CTTF, se é calculada a partir desta. Os resultados relativos ao ferro serão discutidos mais adiante (item IV. 3.30). No presente estudo os valores de transferrina foram obtidos

por cálculo, e os grupos foram semelhantes (ANOVA, $P = 0,0577$) (tabela 3.9). Para o subgrupo feminino os resultados da transferrina foram superiores ao grupo de estudo, com médias de 239.4365 e 217.4870 para grupo estudo e controle, respectivamente (valor $P = 0,0387$). Para o subgrupo masculino o teste Kruskal-Wallis resultou em valores de medianas de 206.5000 e 236.6000 para estudo e controle, respectivamente e $P = 0,5691$ indicando semelhança intergrupo.

Os resultados foram respaldados pelo percentual de betaglobulina, que resultaram aumentados no subgrupo feminino e apresentaram tendência a serem superiores no grupo.

TABELA 3.9 - ANÁLISE INTERGRUPO DA TRANSFERRINA

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	28	30
Média	235.7800	216.6967
Variância	1830.2084	1008.2065
Desvio padrão	42.7809	31.7523
Teste ANOVA	$t = 1.9378$	Valor $P = 0.0577$

Maes et al. (1991 e 1992); Song, Dinan e Leonard, (1994) e Van Hunsel et al. (1996) encontraram valores diminuídos de transferrina para os pacientes com transtorno afetivo, e interpretaram como parte da resposta de fase aguda. Os resultados do presente estudo foram, portanto, divergentes.

IV.3.10. Eletroforese de Proteínas - Fração Gamaglobulinas

A análise estatística dos resultados da fração eletroforética gamaglobulinas, pelo teste ANOVA demonstrou que o grupo de estudo apresentou valores não significativos superiores de gamaglobulinas (tabela 3.10). Os resultados demonstrados na tabela 3.10.1 são os valores percentuais, que foram compatíveis com os resultados da tabela 3.10 obtidos a partir dos valores em g/dl, calculados.

Os resultados foram confirmados pela estratificação com $P=0,4127$ do teste ANOVA e $P = 0,8705$ do teste Kruskal-Wallis, para subgrupos feminino e masculino, respectivamente. No caso do percentual de gamaglobulinas os resultados também foram confirmados pela estratificação, com $P = 0,3121$ do teste ANOVA e $P=0,5691$ do teste Kruskal-Wallis, para subgrupos feminino e masculino, respectivamente.

Como a maioria das proteínas que compõem a fração gama foi dosada por método de imunoensaio, fez-se a somatória destas imunoglobulinas dosadas (IgG+ IgM + IgE, + IgA), com resultados em mg/dl e em seguida procedeu-se a análise estatística. Os resultados do grupo, não significantes, com valor $P = 0.8028$ (ANOVA) foram confirmados pela estratificação, com valores de $P > 0,05$ para o subgrupo feminino e masculino.

TABELA 3.10 - ANÁLISE INTERGRUPO DA FRAÇÃO γ -GLOBULINAS EM g/dl

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	1.4250	1.3700
Variância	0.0839	0.0691
Desvio padrão	0.2897	0.2628
Teste ANOVA	t = 0.7812 Valor P = 0.4377	

TABELA 3.10.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DA FRAÇÃO γ -GLOBULINAS (%)

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	19.2938	18.3500
Variância	10.4832	8.7295
Desvio padrão	3.2378	2.9546
Teste ANOVA	t = 1.1963 Valor P = 0.2363	

Song, Dinan e Leonard, (1994) não encontraram diferença significativa da fração gamaglobulina entre deprimidos e grupo controle embora tenham encontrado uma tendência a valores mais baixos em depressão maior.

Maes et al. (1995) e Van Hunsel et al. (1996) encontraram a fração gamaglobulina significativamente menor nos deprimidos e consideraram que a depressão de longa duração esteve associada com a exaustão da produção de imunoglobulina pelas células B.

Joyce et al. (1992) e Song, Dinan e Leonard, (1994) encontraram valores de IgM e IgG aumentados em sangue periférico de pacientes deprimidos.

As divergências entre autores para gamaglobulinas em pacientes com depressão podem dever-se aos tipos de amostras estudadas, pois os estudos de Maes et al. (1995), por exemplo, são feitos com pacientes crônicos, e mais velhos que no presente estudo, realizado com amostra de pacientes mais jovens e/ou com menor número de episódios. Se, de fato, ocorre uma ativação da resposta imune,

crônica, em pacientes com depressão, é provável que diferentes achados sejam encontrados, à medida que os episódios vão sendo somados, dependendo, também, da eficiência do tratamento, da duração do episódio, entre outros.

Foram feitas dosagens de cada uma das imunoglobulinas separadamente e discutida adiante. Antecipa-se, porém, que o aumento de uma classe de imunoglobulina (Ig) não necessariamente resulta em aumento da fração gama. Dessa forma, autores que encontraram a fração gama diminuída não podem descartar a possibilidade de encontrar uma classe de imunoglobulinas aumentada e/ou uma ou mais classes diminuída, isoladamente.

Pariante et al. (1997) compararam a grupo controle, atendentes estressados, que cuidaram de deficientes, e observaram que os atendentes mais velhos, com idade média de 50.3 anos, tinham células T e células T helper em número inferior (comparados a grupo com idade média de 45 anos), bem como, títulos mais altos ao citomegalovírus. Além disso, a severidade do stress teve correlação positiva com a razão células T supressoras/ T citotóxicas. Concluiu-se que o stress afetou diferentemente vários aspectos do sistema imune e foi confirmado o papel relevante da idade e da severidade do stress modulando essas influências. Esses dados confirmaram que os diferentes resultados de gamaglobulinas do presente estudo (comparados aos de MAES et al. 1995) podem ser devido a diferenças na idade, e grau de cronicidade nos grupos estudados, além de intensidade do transtorno.

IV. 3.11. Dosagem de Imunoglobulinas

IV. 3.11.1. Dosagem de IgG

A dosagem de imunoglobulina G (IgG) total é utilizada para avaliar a imunidade humoral e avaliar pacientes (especialmente crianças e pacientes com linfoma) quanto à propensão para infecções. A IgG é a maior fração de anticorpos presentes no sangue (valores de referência para maiores de 19 anos = 700-1600 mg/dl). Com decréscimos significativos nos níveis de IgG, seja de origem congênita ou adquirida, ocorre uma maior suscetibilidade a infecções, que seriam ordinariamente eliminadas pela imunidade humoral (infecções bacterianas). As

concentrações de IgG, portanto aumentam em indivíduos crônicos imunocompetentes que estejam respondendo a uma variedade de infecções ou insultos inflamatórios. De fato, isso representa a base do diagnóstico sorológico de doenças infecciosas. A dosagem de IgG, especialmente quando acoplada à de IgM, pode fornecer um diagnóstico exato de infecção crônica ou aguda (LABORATORY CORPORATION OF AMERICA, 2005).

No presente trabalho, além de complementar as informações obtidas através da eletroforese, que a princípio foi utilizada para avaliar resposta de fase aguda, a dosagem de IgG pode confirmar um dos critérios de exclusão (presença de infecção aguda ou crônica) em voluntários saudáveis e PPTDM.

Relacionando as dosagens individuais com a somatória das dosagens encontrou-se que o valor médio aproximado de IgG é de 78% do total de Igs dosadas (IgG + IgM + IgA + IgE).

A análise estatística dos resultados de dosagem da IgG, pelo teste ANOVA, demonstrou que a diferença existente entre os grupo de estudo e o grupo controle não tem significância estatística (tabela 3.11.1) e dessa forma, concordou com os resultados de Legros, Mendlewicz e Wybran (1985), que não encontraram diferença entre os grupos de estudo e controle para IgG ou IgA, estudando 337 pacientes portadores de transtorno mental (depressão uni, bipolar e esquizofrenia) internados.

TABELA 3.11.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE IgG TOTAL EM g/dl

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	1135.7625	1141.9333
Variância	40326.3469	53671.1678
Desvio padrão	200.8142	231.6704
Teste ANOVA	t = 0.1123	Valor P = 0.9110

Joyce et al. (1992) encontraram valores de IgM e IgG aumentados em sangue periférico de pacientes deprimidos. Porém, seu grupo de estudo consistiu em 21 homens com depressão maior, ao contrário do presente estudo onde a maioria foi mulheres.

A análise de IgG, estratificada por sexo, no presente estudo repetiu o resultado obtido pela análise do grupo, não existindo diferença significativa entre os subgrupos de estudo e controle feminino, nem entre os subgrupos masculinos. Os

valores de média foram ~ 1135.5 *versus* 1129.9 mg/dl, com valor $P=0,9257$ por ANOVA, para o subgrupo feminino de estudo e controle respectivamente; e medianas 1050.0 *versus* 1140.0 mg/dl, com $p = 0,5691$ por Kruskal-Wallis, para o subgrupo masculino de estudo e controle, respectivamente.

IV.3.11.2. Dosagem de IgM Total

A dosagem de IgM total, entre outras utilidades, auxilia na avaliação da imunidade humoral e o caráter agudo de uma infecção. Seus valores de referência normais situam-se entre 40 e 230 mg/dl para pessoas acima de 19 anos. IgM é a primeira imunoglobulina sintetizada pelo feto ou recém-nato e o tipo de anticorpo que é produzido na resposta imune inicial. Uma hipogamaglobulinemia de IgM, tanto quanto de IgG torna o indivíduo propenso a infecções. Uma taxa aumentada de IgM, juntamente com outras imunoglobulinas pode aparecer em processos infecciosos-inflamatórios, sendo que a IgM representa o processo agudo, e nos processos crônicos predomina a IgG (LABORATORY CORPORATION OF AMERICA (2005))

Em estudos com pacientes portadores de transtorno afetivo, realizado por outros autores, os seguintes resultados foram encontrados:

- Song, Dinan e Leonard, (1994) encontraram, além de alfa-1 antitripsina, haptoglobulina, frações C3c e C4 do complemento, concentrações de IgM aumentadas em 20 pacientes com depressão unipolar comparados com controle.
- Legros, Mendlewicz e Wybran (1985), estudando 150 pacientes internados com depressão maior encontraram concentrações significativamente elevadas (quando comparados ao grupo controle de 150 pacientes) de IgM. O mesmo resultado foi encontrado para depressão bipolar (92 pacientes). E, nos dois transtornos, as taxas de IgM foram maiores para o grupo feminino.

No presente estudo, quando se estudou a amostra inteira, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa, com valor $P < 0,05$. Porém, os valores médios de IgM apresentaram-se maiores no grupo de pacientes (tabela 3.11.2).

Devido aos achados da literatura demonstrarem diferentes resultados para homens e mulheres fez-se análise estratificada e encontrou-se, para homens,

valores significativamente maiores, conforme pode ser observado na tabela 3.11.2.1; e para mulheres encontrou-se valor $P = 0,6490$ (ANOVA).

TABELA 3.11.2 - ANÁLISE INTERGRUPO DA IgM TOTAL

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	150.6156	127.5233
Variância	8351.5917	4445.8115
Desvio padrão	91.3870	66.6769
Teste ANOVA	$t = 1.1302$	Valor $P = 0.2629$

TABELA 3.11.2.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DA IgM TOTAL NO SEXO MASCULINO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	5	7
Média	142.2000	83.3429
Variância	1042.7000	1452.3329
Desvio padrão	32.2909	38.1095
Mediana	135.0000	71.9000
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 4.8066	grau de liberdade =1;	Valor $P = 0.0284$

Percebe-se que existem diferenças nos resultados encontrados nas imunoglobulinas G e M entre diferentes autores e que, nesse parâmetro, variáveis como sexo e, provavelmente idade, cronicidade do transtorno, gravidade do episódio (pacientes internados versus ambulatoriais) contribuíram para as diferenças encontradas.

Apesar da amostra masculina no presente estudo ser pequena, observa-se que, algumas análises, tal como a de IgM, aparentemente não foram prejudicadas pelo pequeno “n”. Esses achados reforçaram impressões surgidas ao longo do estudo, de que homens e mulheres apresentam diferentes resultados e que, em muitos estudos, análises não estratificadas por sexo, podem ter prejudicado a interpretação dos resultados. Porém, essas impressões somente poderão ser confirmados em estudos futuros, com maior número de indivíduos masculinos.

IV. 3.11.3. Dosagem de IgA total

A dosagem de IgA total, cujos valores de referência situam-se entre 70-400 mg/dl, é útil, entre outras coisas, para avaliar a imunidade humoral, tanto quanto a IgG e a IgM. A IgA pode estar elevada em uma variedade de condições que afetem

as superfícies de mucosas, onde a IgA é principalmente produzida em maiores quantidades. Pacientes com deficiência de IgA são propensos a doenças autoimunes e podem desenvolver anticorpos contra IgA e anafilaxia, se transfundidos. As taxas de IgA podem elevar-se com o exercício e cair durante a gravidez (LABORATORY CORPORATION OF AMERICA, 2005).

Encontrou-se valores aproximados de 13% de IgA, no presente trabalho.

O trabalho de Legros, Mendlewicz e Wybran (1985), onde foram estudados 150 pacientes com TDM, além de depressão bipolar e esquizofrenia, não encontrou diferenças significativas de IgA entre os grupos.

No presente estudo, apesar de existir diferença entre o grupo de estudo e o grupo controle, tendo os pacientes valores médio inferior ao do grupo controle, a diferença não pôde ser considerada estatisticamente significativa. A tabela 3.11.3 demonstra os resultados dessa análise. E os resultados confirmaram-se pela análise estratificada por sexo de IgA.

TABELA 3.11.3 - ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE IgA TOTAL

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	182.3875	203.1000
Variância	4279.8779	4630.0931
Desvio padrão	65.4208	68.0448
Teste ANOVA	t = 1.2219	Valor P = 0.2265

IV. 3.11.4. Dosagem de IgE total

A dosagem de IgE total é útil na avaliação de possíveis doenças atópicas, porém valores de referência normais não excluem o fenômeno alérgico. A concentração de IgE sérica em indivíduos normais representa menos de 0,001% do total de Igs presentes. As Igs desta classe desempenham um importante papel como mediadoras de reações atópicas que ocorrem quando pessoas sensibilizadas são expostas a alergênicos. A maioria das moléculas de IgE séricas estão ligadas a superfície de mastócitos e de granulócitos basófilos. A interação de alergênicos com as IgE alergênico-específica ligadas às células específicas fazem com que as células liberem histamina e outros vasoconstritores, iniciando uma resposta alérgica. Aproximadamente a metade dos indivíduos com asma ou rinite alérgica apresentam

níveis elevados de IgE. Mas, há um grande número de pessoas com níveis elevados de IgE-específicos para determinado alergênico que apresentam IgE total normal. Há indicações de que a IgE total encontra-se elevada em pacientes com dermatite atópica e as concentrações de IgE tendem a estar correlacionadas com a severidade do eczema. A IgE total pode estar elevada também em pacientes com infecções parasitárias, alergia broncopulmonar, aspergilose ou Imunodeficiência (LABORATORY CORPORATION OF AMERICA, 2005).

Vários estudos sugeriram uma associação entre alergias atópicas mediadas por IgE e depressão (TIMONEN et al. 2002). Timonen et al. (ibid.), em um estudo prospectivo até a idade de 31 anos, com 5428 indivíduos submetidos a testes com três alergênicos, e depois de ajustar para classe social, local da residência, morbidade psiquiátrica e outros concluíram, por análise de regressão logística, que o risco de desenvolver depressão, quando comparado a indivíduos não atópicos, foi de 1,8 vezes maior em mulheres atópicas e, quando compararam com mulheres negativas no teste de pele e sem sintomas alérgicos, o risco atingiu o valor de 2,7 vezes. Os autores concluíram que mulheres sofrendo de doenças atópicas podem possuir um elevado risco de desenvolver depressão durante a primeira faixa da idade adulta.

No presente estudo, não foi encontrada diferença significativa para o grupo de pacientes, tanto na amostra total quanto na amostra estratificada por sexo. Percebeu-se, porém, que 8 valores de IgE estiveram acima do superior de referência, sendo 4 em pacientes e 4 no grupo controle. Apesar do critério de exclusão ter incluído doenças alérgicas, esses voluntários não foram retirados do grupo controle por não apresentarem doenças alérgicas crônicas.

Decidiu-se validar o resultado, mantendo os voluntários do grupo controle com IgE aumentada, com base na premissa de que atualmente o número de reações alérgicas tem aumentado, devido a aditivos alimentares, poluição e outros fenômenos alergênicos e foi considerada a possibilidade de uma reação alérgica passageira (e não uma doença do tipo asma ou rinite) nos voluntários saudáveis, e pacientes.

De qualquer modo chamou a atenção um valor muito elevado de IgE em uma das pacientes e, apesar da diferença não ser significativa, conforme demonstrado na

tabela 3.11.4, há diferenças chamativas entre as medianas, moda, valores mínimos e máximos. Analisando-se os quartis observou-se que 50% dos voluntários saudáveis tiveram valores de IgE até aproximadamente 19 UI/ml, enquanto no grupo de estudo esse valor chegou a 58 UI/ml. A moda no grupo de voluntários foi de 3,28 UI/ml enquanto no grupo de estudo foi 178.2 UI/ml.

É possível que estudos futuros esclareçam mais a relação entre alergias atópicas e transtorno depressivo maior. Por exemplo, estudos que vinculem episódio de depressão e processos inflamatórios tais como os provocados por alergias alimentares (que são atópicas), pois, segundo Póvoa (2002) essas são responsáveis por um aumento na permeabilidade intestinal, formação aumentada de radicais livres e processos inflamatórios.

TABELA 3.11.4 - ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE IgE TOTAL

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	31	30
Média	108.8790	85.7217
Variância	25111.1160	13979.1500
Desvio padrão	158.4649	118.2335
Teste ANOVA	t = 0.6452	Valor P = 0.5213

IV. 3.12. Leucograma - Considerações Gerais sobre Imunidade Inata

A imunidade inata pode usar uma variedade de mecanismos efetores para eliminar uma infecção ou para detê-la até que o patógeno possa ser reconhecido pelo sistema imune adaptativo. Todos estes mecanismos efetores são regulados por sistemas de receptores codificados na linhagem germinativa, que estão aptos a discriminar entre o que é “ligante próprio-não infectado” e o que é “ligante não-próprio infectado”. Portanto, a capacidade do fagócito em discriminar o seu do patógeno, controla sua liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias que agem juntas para recrutar outras células fagocíticas, especialmente neutrófilos, que também podem reconhecer patógenos. Depois, citocinas liberadas pelos fagócitos teciduais induzem febre, produção de proteínas de fase aguda (incluindo a lectina[♦] e as proteínas C-reativas) e mobilização das células apresentadoras de antígenos, que induzem a resposta imune adaptativa. Além das citocinas, quimiocinas e células

[♦] proteína ligadora de manose, que se liga ao patógeno agindo como opsonina e ativando o sistema complemento.

fagocíticas, as células NK, ou células matadoras naturais, que são ativadas por interferons - produzidos em células onde patógenos virais se replicam, para inibir (interferir) na replicação viral e ativar as células NK, fazem parte da defesa inata, reconhecendo células infectadas através de receptores específicos a antígenos do patógeno. (JANEWAY et al. 2001).

Leucocitose com neutrofilia, em sangue periférico é um achado atribuído a reações de defesa inespecífica. (id.ibid).

IV.3.13. Leucograma - Contagem de Leucócitos Totais em Sangue Periférico (Células/ml)

O presente estudo revelou, na análise do grupo, não estratificada, que as pessoas com episódio de TDM apresentaram número aumentado de leucócitos totais no sangue periférico, com valor $P < 0,02$ do teste Kruskal-Wallis. (tabela 3.13). No caso da análise realizada separadamente para homens e mulheres observa-se que a diferença e o valor P mantiveram-se para as mulheres (médias = 6.333,6 *versus* 5.393,5 leucócitos/ mm^3 para estudo e controle, respectivamente, com $P = 0,0115$ do teste Kruskal-Wallis). No entanto, a diferença pode ser devida ao acaso, medianas = 6000 *versus* 5270 leucócitos/ mm^3 (com $P = 0,5698$ do teste Kruskal-Wallis) para os homens. A interpretação desses dados permite concluir que há diferença, com maior número de leucócitos, para as mulheres em episódio de DM. Para homens, estudos com maior “n” são necessários.

Maes et al. (1992) encontraram leucocitose mais pronunciada em homens que em mulheres, em estudo realizado com 109 pacientes internados. Os casos de depressão menor apresentaram resultados intermediários entre o do grupo controle e depressão maior.

TABELA 3.13 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE LEUCÓCITOS/ml

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	30	30
Média	6300.0000	5432.6667
Variância	2461737.9310	1005896.0920
Desvio padrão	1568.9926	1002.9437
Mediana	6280.0000	5425.0000
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 6.4296	grau de liberdade =1;	Valor $P = 0.0112$

No trabalho de Maes et al. (1992) os autores sugeriram que as alterações encontradas, incluindo leucocitose, foram indicativas de processo inflamatório na depressão, mas que maior número de estudos precisaria ser realizado para confirmar aqueles achados.

Em 1996, Seidel et al. afirmavam que a leucocitose foi um dos achados mais consistentemente relatados em pacientes com depressão maior. Estes autores estudaram 33 pacientes com TDM para leucócitos totais e subtipos de linfócitos por quatro vezes, durante um período de seis semanas. Logo depois da internação, foi constatado aumento significativo no número de leucócitos, granulócitos, plaquetas e monócitos nos pacientes deprimidos. Aqueles pacientes que tiveram uma boa recuperação tiveram diminuído os números de monócitos.

Maes et al. (1992, 1997) e Seidel et al. (1996) encontraram leucocitose em deprimidos e consideraram esse aumento um indicador de ativação do sistema de resposta imune.

IV.3.14. Leucograma - Contagem e Percentual de Granulócitos Neutrófilos no Sangue Periférico

Nos estudos de Kronfol e House (1989), Maes (1992), Seidel et al. (1996) foram descritas leucocitose com neutrofilia e estudos de correlação demonstraram correlação positiva entre os parâmetros.

No presente estudo, a análise estatística dos resultados na contagem dos neutrófilos, demonstrou que a diferença existente entre o grupo de estudo e o grupo controle têm significância, (tabela 3.14) e após estudo por estratificação constata-se que a diferença é devida ao subgrupo de mulheres, ficando o valor de P ainda menor ($P < 0,02$) para esse subgrupo, cujas médias de pacientes e controle foram 3673,1 *versus* 3076,1/mm³, respectivamente. O subgrupo de homens portadores de TDM, embora com mediana superior ao grupo controle (3300 *versus* 2955/mm³) não pode ser considerado diferente do grupo de voluntários saudáveis $P = 0,5698$ do teste Kruskal-Wallis.

A análise do percentual de neutrófilos, embora exista diferença nas médias do grupo de PPTDM e grupo controle (~57,5% *versus* 55,8%) e diferentes medianas e

modas (tabela 3.14.1) não foi considerada significativa. A análise estratificada por sexo não alterou esse resultado.

É importante lembrar que os métodos de contagem diferencial de leucócitos sofreram mudanças nas últimas décadas. A contagem diferencial de leucócitos era feita de forma manual, porém, mais recentemente, os laboratórios de maior porte fazem-na primeiro de modo absoluto, automatizado, e contando um número bem maior de células, depois essa contagem é transformada em percentuais. Assim sendo a probabilidade de erro nos valores absolutos é menor, ao contrário dos setores não automatizados, ou semi-automatizados, que calculam os valores absolutos a partir dos valores relativos contados manualmente e, portanto mais sujeitos a erro. No presente estudo, constatou-se um número de neutrófilos maior para o grupo de mulheres com depressão maior. No entanto, a análise do percentual de neutrófilos foi semelhante. Portanto, há maior número de leucócitos em pacientes mulheres, e há maior número de segmentados nessas mesmas pacientes, e essa diferença é proporcional, em termos percentuais.

TABELA 3.14 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE NEUTRÓFILOS-SEGMENTADOS/ml

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	30	30
Média	3701.1000	3069.8333
Variância	1678463.5414	632812.5575
Desvio padrão	1295.5553	795.4952
Mediana	3813.0000	3318.5000
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 5.2515	grau de liberdade =1;	Valor P = 0.0219

TABELA 3.14.1- ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE NEUTRÓFILOS-SEGMENTADOS

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	30	30
Média	57.4833	55.8333
Variância	85.5766	59.3768
Desvio padrão	9,2508	7,7056
Teste ANOVA	t = 0.7506	Valor P = 0.4559

IV. 3.15. Leucograma - Contagem e Percentual de Linfócitos no Sangue Periférico

A análise estatística dos resultados da contagem dos linfócitos, pelo método ANOVA demonstrou que não houve diferença significativa entre o grupo de estudo e o grupo controle (tabela 3.15). O grupo de mulheres apresentou número absoluto maior que o controle (porém, não significativo); e número relativo inferior (não significativamente); o grupo de homens apresentou número absoluto e relativo menor (não significativamente); e os valores relativos do grupo inteiro resultaram menores, porém não significativo (3.15.1).

Embora Maes et al. (1992), tenha afirmado que “até o presente há um pequeno número de relatos que a depressão severa é acompanhada de distúrbios na contagem de leucócitos totais (i.e. leucocitose) e na contagem dos subtipos de leucócitos: neutrofilia, monocitose e linfopenia...” os demais autores mencionados em parágrafos anteriores, e que relataram leucocitose, neutrofilia e monocitose, não mencionaram o encontro de linfopenia, exceto por Kronfol e House (1989), que estudaram pacientes deprimidos hospitalizados e relataram aumento significativo nos percentuais de neutrófilos e diminuição significativa de linfócitos circulantes, além de diminuição da resposta de linfócitos a mitógenos, *in vitro*.

Nunes et al. (2002) estudaram 40 pacientes ambulatoriais, a maioria mulheres com depressão severa, e descreveram (além de albumina diminuída, alfa-1, e alfa-2 e betaglobulinas aumentadas) índices de estimulação de linfócitos, *in vitro*, em resposta a fitohemaglutinina, diferentes e progressivamente menores conforme o grau da depressão, sendo a diferença significativa para depressão severa ou moderada, em relação ao grupo controle.

No presente estudo foi possível pensar numa linfopenia, em homens, até mesmo porque os valores relativos para homens apresentaram moda de 14% versus 24.9%; o terceiro quartil foi de ~33 % versus 43%. Porém o valor de P resultou 0,3718 (Kruskal-Wallis) não sendo considerado. Um número maior de pacientes poderá, ou não, confirmar esses resultados.

Em mulheres médias de 32,26 versus 34,01%, para o grupo de estudo e controle, respectivamente, porém não pode ser considerada (P = 0,4110 do teste ANOVA).

Na contagem de células propriamente dita, o valor para as mulheres foi de ~1980,8 versus 1802,8/mm³ para estudo e controle respectivamente, diferença não significativa, com $P=0,1977$ do teste ANOVA. Para os homens os valores das medianas foram de 1601 versus 1750 células/mm³ para o grupo de estudo e controle, respectivamente, diferença não significativa, com $P = 0,2232$ do teste Kruskal-Wallis.

TABELA 3.15 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS/ml

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	30	30
Média	1910.3333	1817.3333
Variância	279016.8506	150560.7126
Desvio padrão	528.2205	388.0215
Teste ANOVA	$t = 0.7772$	Valor $P = 0.4402$

TABELA 3.15.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE LINFÓCITOS

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	30	30
Média	31.4133	34.0967
Variância	66.7405	46.8148
Desvio padrão	8.1695	6.8421
Teste ANOVA	$t = 1.3792$	Valor $P = 0.1731$

IV. 3.16. Linfócitos T e Subtipos de Linfócitos

IV. 3.16.1. Considerações gerais sobre imunidade, linfócitos e subtipos

A imunidade adquirida ou específica apresenta especificidade para antígenos e memória imunológica. A especificidade é exercida através de anticorpos (imunidade humoral) e células programadas para combater antígenos específicos (imunidade celular). Os anticorpos são produzidos por plasmócitos, oriundos de linfócitos B, em interação com células apresentadoras de antígenos. As células com especificidade para combater determinados antígenos são os linfócitos T citotóxicos. Há duas subpopulações de células T: auxiliares (helper) e citotóxicas, designadas abreviadamente por T_H e T_C . As células T_H apresentam a glicoproteína CD4 na sua membrana celular, sendo por isso também chamadas de linfócitos CD4. As células T_C apresentam a glicoproteína CD8, sendo chamadas de linfócitos CD8. Quando um

linfócito T_H é ativado e se torna uma célula efetora que secreta vários fatores de crescimento denominados citocinas. Estas ativam células B, células T_C , macrófagos, e várias outras células que participam da resposta imune (MANUAL DOS CENTROS DE REFERÊNCIA DE IMUBIOLÓGICOS ESPECIAIS, 2001).

As células T não possuem imunoglobulinas de superfície, mas reconhecem através dos TCR (receptores das células T) e de outras moléculas de adesão acessórias. O TCR é associado com a molécula CD3, e a unidade toda é chamada de complexo TCR/CD3. As CD3 são invariáveis e não antígeno-específicas, e são importantes para a transdução do sinal de ativação através das membranas dos linfócitos. Os linfócitos T podem ser divididos em duas subclasses, pela função ou pelos seus marcadores de superfície, e foram categorizados de acordo com as combinações de certas moléculas nas suas superfícies. Esses marcadores de superfícies foram designados grupos de diferenciação (CD). E até a data presente, 166 CD foram identificados (THE MERK MANUAL OF DIAGNOSIS AND THERAPY, 2005).

IV. 3.16.2. Contagem e percentual de linfócitos CD3

A diferença encontrada no valor de linfócitos T CD3 não foi considerada estatisticamente significativa, tampouco seus valores percentuais (percentual sobre o total de linfócitos). Os dados estão demonstrados nas tabelas 3.16.2 e 3.16.2.1 respectivamente.

TABELA 3.16.2 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS CD3

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	28	29
Média	1565,1786	1525,7931
Variância	190805,0410	89238,4557
Desvio padrão	436,8124	298,7281
Teste ANOVA	t = 0.3986	Valor P = 0.6917

TABELA 3.16.2.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE LINFÓCITOS CD3

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	28	29
Média	80,9300	86,4034
Variância	166,1623	121,0183
Desvio padrão	12,8904	11,0008
Teste ANOVA	t = 1.7265	Valor P = 0.0899

Na análise estratificada por sexo, as médias para a contagem de linfócitos CD3 para o subgrupo feminino foram de 1629,71 e 1534,0/mm³ (P =0,3841 do teste ANOVA) e para o subgrupo masculino medianas de 1251,00 *versus* 1360/mm³, para pacientes e controles, respectivamente com P = 0,3447 do teste Kruskal-Wallis.

Em percentual a diferença não foi significativa tanto para o subgrupo feminino (82,5255% *versus* 88,1368%) quanto para o masculino (medianas =71,6050% e 81,2100%) para pacientes e controle, respectivamente, com valor P=0,1212 do teste ANOVA e P=0,1859 do teste Kruskal-Wallis, para feminino e masculino respectivamente.

IV. 3.16.3. Contagem e valores percentuais de linfócitos CD4

Os valores de linfócitos T helper (T_H), CD4, linfócitos auxiliares, resultaram semelhantes para os dois grupos, tanto em valores absolutos e relativos, conforme pode ser visto nas tabelas 3.16.3 e 3.16.3.1.

Na análise estratificada por sexo, as médias da contagem de linfócitos CD4 para o subgrupo feminino foram de ~ 1001,42 *versus* 929,41/mm³ com P = 0.3526 do teste ANOVA; e para o subgrupo masculino foram medianas de 792,5 x 920,0/mm³, com P=0,4497 do teste Kruskal-Wallis, para pacientes e controles, respectivamente, demonstrando, tal como ocorreu para CD3, valores maiores em mulheres e inferiores em homens, mas que não foi significativa. Os valores em percentuais foram semelhantes entre subgrupos de estudo e controle.

TABELA 3.16.3 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DOS LINFÓCITOS CD4

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	28	29
Média	966,2500	928,1724
Variância	77036,3426	54753,2192
Desvio padrão	277,5542	233,9941
Teste ANOVA	t = 0.5607	Valor P = 0.5773

TABELA 3.16.3.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DOS LINFÓCITOS CD4

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	28	29
Média	50,2639	52,3838
Variância	108,1099	96,9246
Desvio padrão	10,3976	9,8450
Teste ANOVA	t = 0.7906	Valor P = 0.4326

IV. 3.16.4. Valores de contagem e percentual de linfócitos CD8

Da mesma forma que para os resultados anteriores, não foi encontrada diferença significativa para a contagem e o percentual dos linfócitos T_C. Linfócitos CD8 são os linfócitos ativados por citocinas; proliferam-se e diferenciam-se em células efectoras citotóxicas, que não produzem citocinas. Os resultados estão demonstrados nas tabelas 3.16.4 e 3.16.4.1.

TABELA 3.16.4 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DOS LINFÓCITOS CD8

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	28	29
Média	529,2143	525,6897
Variância	31803,9524	25181,1502
Desvio padrão	178,3366	158,6857
Teste ANOVA	t = 0.0789	Valor P = 0.9374

TABELA 3.16.4.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DOS LINFÓCITOS CD8

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	28	29
Média	27,2221	29,7134
Variância	34,8901	58,7916
Desvio padrão	5,9068	7,6676
Teste ANOVA	t = 1.3707	Valor P = 0.1760

Na análise estratificada por sexo, as médias da contagem de linfócitos CD8 para o subgrupo feminino foram de ~553,71 *versus* 523,91/mm³ (P= 0,5530 do teste ANOVA); e para o subgrupo masculino foram medianas de 395 *versus* 507/mm³, com P= 0,1859 do teste Kruskal-Wallis, para pacientes e controles, respectivamente. Em percentual a diferença não foi significativa tanto para o subgrupo feminino quanto para o masculino.

IV. 3.16.5. Relação entre células T CD4 e células T CD8 (CD4/CD8)

A relação CD4/CD8 é uma outra maneira de avaliar as alterações de células T em uma pessoa. Se houver, por exemplo, diminuição no percentual de linfócitos CD4 ou aumento nos linfócitos CD8, essa relação ficará diminuída.

No presente estudo a diferença encontrada para esse parâmetro, tal como para os demais, não foi significativa. Os dados estão apresentados na tabela 3.16.5.

TABELA 3.16.5 - ANÁLISE INTERGRUPO DA RELAÇÃO CD4/CD8

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	28	29
Média	1,9196	1,8924
Variância	0,2951	0,4197
Desvio padrão	0,5432	0,6478
Teste ANOVA	t = 0.1716	Valor P = 0.8643

Nesse parâmetro fez-se a análise estratificada por sexo, e os resultados foram mantidos. As médias foram de ~ 1,90 e 1,91 com P=0,9779 do teste ANOVA e medianas de 2,0050 *versus* 1,7900 com P=0,5699 do teste Kruskal-Wallis, para os subgrupos feminino e masculino, de estudo e controle, respectivamente.

Marazziti, et al. (1992), estudaram 12 PPTDM, com doença somática; 10 PPTDM, sem doença somática; 10 pacientes com transtorno do pânico e 12 voluntários saudáveis. Estes autores encontraram número diminuído de células T CD3 e de T CD8 em ambos os grupos de PPTDM. Para os pacientes portadores de transtorno do pânico encontraram linfócitos CD4 inferiores ao grupo controle e ao grupo de PPTDM. Presumiram, então, que as alterações poderiam ser devidas à presença do transtorno mental.

Atanackovic et al. (2004), afirmando que existiam poucos estudos com transtorno de ansiedade e imunidade, realizaram um estudo com dois grupos de pacientes e um grupo controle, sendo os pacientes portadores de depressão menor ($n = 10$) e transtorno de ansiedade ($n=13$) durante oito semanas em que os pacientes internados, estiveram submetidos a psicoterapia. Eles observaram a relação CD4/CD8 elevada, devido à contagem reduzida de CD8, antes e depois da psicoterapia, nos pacientes com transtorno de ansiedade, porém não encontraram diferenças entre o grupo de pacientes com depressão menor e o grupo controle.

Maes et al. (1992a) descreveram aumento da relação CD4/CD8 em depressão maior.

West e Maes (1999) relataram achados de outros autores, onde ocorreu aumento significativo na razão CD4/CD8 em deprimidos, comparados a controles.

IV. 3.17. Considerações Gerais sobre Fagócitos

Existem dois tipos de imunidade, a inata ou não específica e a específica ou adquirida. A primeira é mais velha filogeneticamente, presente ao nascimento e não requer um contato prévio com a substância ofensora, e não desenvolve memória. Inclui as barreiras como a pele e o suco gástrico. Há dois componentes celulares: o sistema fagocítico, cuja função é ingerir e digerir microorganismos invasores, e as células “natural killer”, NK, cuja função é matar alguns tipos de tumores, microorganismos, e células infectadas por vírus. Os componentes solúveis são formados por proteínas do sistema complemento, reagentes de fase aguda e citocinas. Os fagócitos incluem os neutrófilos e os monócitos, no sangue, e macrófagos nos tecidos, estrategicamente situados na interface dos tecidos com o sangue ou espaços cavitários (por ex. macrófagos alveolares, células de Kupfer no fígado, células sinoviais, e microgliais perivasculares (SNC) e fagócitos mesangiais renais). As citocinas são polipeptídeos não Igs secretados por monócitos e linfócitos em resposta a interação com um antígeno específico, antígeno não específico, ou em resposta a um estímulo não específico solúvel (endotoxinas, outras citocinas). As citocinas afetam a grandeza da resposta inflamatória ou imune e, apesar de poderem ser secretadas a partir da interação de um linfócito com seu antígeno

específico, elas não são antígeno-específicas. As citocinas, portanto fazem uma ponte entre as respostas inatas e adaptativas (JANEWAY et al. 2001).

IV.3.18. Leucograma - Contagem e Percentual de Monócitos no Sangue Periférico

No presente trabalho, como parte do leucograma, foi feita a contagem de monócitos e o cálculo do seu percentual. Os resultados do grupo estão demonstrados nas tabelas 3.18 e 3.18.1. O resultado estratificado pelo sexo está demonstrado na tabela 3.18.2.

TABELA 3.18 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE MONÓCITOS/ ml

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	30	30
Média	450.0000	383.9000
Variância	22185.4483	10983.5414
Desvio padrão	148.9478	104.8024
Teste ANOVA	t = 1.9879	Valor P = 0.0515

TABELA 3.18.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE MONÓCITOS

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	30	30
Média	7.2167	7.1300
Variância	3.9456	2.7408
Desvio padrão	1.9863	1.6555
Teste ANOVA	t = 0.1836	Valor P = 0.8550

TABELA 3.18.2 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE MONÓCITOS/ml NO SUBGRUPO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	25	23
Média	438.6000	360.3043
Variância	20162.3333	6874.9486
Desvio padrão	141.9941	82.9153
Mediana	464.0000	359.0000
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 4.3023	grau de liberdade =1;	Valor P = 0.0381

Os resultados indicaram que há diferença significativa entre o número de monócitos dos pacientes do sexo feminino e o grupo controle, com $P < 0,04$, mas

não há entre os homens ($P = 0,5698$ do teste Kruskal-Wallis). Portanto, a contagem de monócitos no grupo mostrou uma tendência a ter diferença significativa o que foi comprovada pela análise do subgrupo feminino. O valor percentual do subgrupo feminino, tal como ocorreu com os segmentados, resultou semelhante ao valor do subgrupo controle.

IV.3.19. Análise de fagócitos estratificada por sexo

Convencionando-se, no presente trabalho, como “fagócitos do sangue” a somatória dos monócitos e dos neutrófilos, obtêm-se os valores demonstrados na tabela 3.19, a seguir, com $P = 0,0122$, do teste Kruskal-Wallis, para o subgrupo feminino. O subgrupo masculino não diferiu do grupo controle, com medianas de 3972.00 e 3457.00, para grupo estudo e controle, respectivamente, e valor $P = 0,5698$ do teste Kruskal-Wallis ($H = 0,3231$). Em termos percentuais, o subgrupo feminino resultou semelhante ao controle, conforme demonstrando na tabela 3.19.1; e o subgrupo masculino da mesma forma, com medianas de 66,2 e 66,5 % para estudo e controle, respectivamente e valor $P = 0,4160$ ($H = 0,6617$ do teste Kruskal-Wallis).

TABELA 3.19 -ANÁLISE INTERGRUPO DOS FAGÓCITOS/ml SUBGRUPO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	25	23
Média	4111.7200	3436.4348
Variância	1649939.4600	660506.3478
Desvio padrão	1284.4997	812.7154
Mediana	4338.0000	3775.0000
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 6.2874	grau de liberdade =1;	Valor P = 0.0122

TABELA 3.19.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE FAGÓCITOS – SUBGRUPO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	25	23
Média	63.8840	63.1087
Variância	69.2789	45.0445
Desvio padrão	8.3234	6.7115
Teste ANOVA	t = 0.3533	Valor P = 0.7255

Ocorreu que o aumento da subpopulação de neutrófilos e da subpopulação de monócitos foi proporcional ao aumento da população de leucócitos, resultando em valores semelhantes, tanto para subgrupos quanto para o grupo, em valores percentuais. O mesmo resultado, conforme esperado, foi encontrado quando analisou-se a somatória das subpopulações, os fagócitos.

Elevação do número de monócitos foi descrita por Seidel et al. (1996) em pacientes deprimidos (internados). A observação no período de recuperação demonstrou que o número de monócitos decresceu. Aqueles que não se recuperaram bem tiveram uma diminuição menor do número de monócitos.

Maes et al. (1992; 1993) e Seidel et al. (1996) descrevem em seus trabalhos, e nos de outros autores, a presença de monocitose em deprimidos.

Maes et al. (1995) levantou a hipótese de que o aumento dos monócitos faz com que ocorra aumento da produção de interleucinas (IL-1 β , IL-6) em depressão severa, que seria o fenômeno chave, sustentador dos vários aspectos da resposta da fase aguda e imune, e contribuiria para os sintomas característicos da depressão.

Schlatter, Ortuño e Cervera-Enguix (2002) não encontraram elevação significativa no número de monócitos nos deprimidos, mas houve tendência a monocitose (~470 células/ml *versus* 405 células/ml, para depressão maior e grupo controle respectivamente). Esses autores, citando Sluzewska et al. (1996), afirmaram que o encontro de IL-1 β e IL-6 significativamente aumentados (com $P < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente) em pacientes com depressão sugeriu uma resposta inflamatória inespecífica, já que a IL-1 β , IL-6 e TNF α são citocinas pró-inflamatórias. Eles também afirmaram que não conseguiram reproduzir os achados de outros autores (Anisman et al. 1999b) quanto à correlação entre a produção de IL-1 β e a pontuação na escala de HAM-D. Outro achado importante desses autores foi o índice fagocítico (~60 *versus* ~79, em deprimidos e controles, respectivamente), indicador da atividade fagocítica inferior em pacientes com DM e distímia. Eles afirmaram, citando Cervera-Enguix e Rodriguez-Rosado (1994) que os fagócitos apareceram baixos nos pacientes deprimidos e que isso foi consistente com o decréscimo da expressão de MHC-II (suportada pela alteração de filamentos de vimentina).

Elucidativamente Schlatter, Ortuño e Cervera-Enguix (2002) discutiram a diferença entre os seus achados e de outros autores, nos estudos de correlação. Afirmaram não ter encontrado os mesmos resultados de correlação que outros autores, e que esses têm sido contraditórios (e citam Maes et al. 1992; e Anismam e Merali 1999a). Mas, afirmaram ter encontrado uma correlação entre monócitos CD16+, com $r = 0.7$ e $p < 0.01$ e escala de HAM-A; assim como entre monócitos CD16+ e escala de NS (Newcastle Scale) que avalia a endogenicidade da depressão, com $r = 0.6$ e $P < 0.05$, sugerindo seu possível uso como marcador da síndrome autonômica.

IV.3.20. Leucograma - Contagem e Percentual de Granulócitos Eosinófilos no Sangue Periférico

Os eosinófilos são leucócitos granulócitos que predominam em um número de doenças alérgicas tais como asma, rinite alérgica, e dermatite atópica. Exercem um importante papel como células efetoras em infecções parasitárias, com a sua habilidade de liberar proteínas catiônicas, mediadores lipídicos e quimiocinas que podem diretamente causar danos a tecidos ou levar a uma exacerbação da resposta inflamatória. Há dados iniciais que indicam que os eosinófilos apresentam níveis significantes em suas superfícies de proteína c-Kit, SCF-receptor. SCF, fator estimulador de célula é uma citocina primária envolvida na hematopoiese e diferenciação, proliferação e ativação de mastócitos. Eosinófilos SCF-ativados desgranulam e libera peroxidase e leucotrieno de modo dose dependente (OLIVEIRA et al. 2002).

Os achados do presente estudo não relataram diferenças entre grupo controle e grupo de pacientes. As tabelas 3.20 e 3.20.1, a seguir, demonstram que, apesar do grupo de PPTDM apresentarem um número absoluto e relativo, aparentemente maior, essas diferenças não são significativas.

O aspecto positivo desse achado foi, também, a confirmação do critério de exclusão estabelecido, a inexistência de alergia, ou infecções parasitárias nos grupos de estudo e controle.

TABELA 3.20 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE GRANULÓCITOS EOSINÓFILOS/ml

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	29	30
Média	180,7241	140,4033
Variância	14763.3498	8673,6176
Desvio padrão	121.5045	93,1323
Teste ANOVA	t = 1,4336	Valor P = 0,1572

TABELA 3.20.1- ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE GRANULÓCITOS EOSINÓFILOS

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	29	30
Média	2.9724	2.5833
Variância	3.6856	2.8339
Desvio padrão	1.9198	1.6834
Teste ANOVA	t = 0,8285	Valor P = 0,4109

Na análise estratificada por sexo, as médias para o subgrupo feminino foram de 179,8 e 132,1/ mm³ (P=0,1159 do teste ANOVA) e para o subgrupo masculino medianas de 112,0 versus 131,0/ mm³ com P=0,8075 do teste Kruskal-Wallis, para pacientes e controles, respectivamente. Assim, os resultados dos subgrupos confirmaram o do grupo. O mesmo ocorreu no percentual de eosinófilos.

IV.3.21. Leucograma - Contagem e Percentual de Granulócitos Basófilos no Sangue Periférico

IV. 3.21.1. Considerações teóricas gerais sobre os basófilos

Os granulócitos basófilos são uma pequena população dos leucócitos do sangue periférico contendo grânulos citoplasmáticos que se coram com corantes basofílicos. Foram primeiramente descritos por Paul Ehrlich, em 1879, que um ano antes tinha descrito uma célula morfologicamente semelhante presente em tecidos. Com base na similaridade aos mastócitos, os basófilos têm sido considerados (e negligenciados) como menores, e possivelmente redundantes mastócitos circulantes. Como os mastócitos, os basófilos possuem receptores de alta-afinidade para IgE (FceRI). A ligação da IgE-receptor aos antígenos (alergênicos) resulta na

liberação de um número de mediadores que são, em parte, comum a ambos os tipos de células. Até recentemente, devido à dificuldade da maioria dos laboratórios de pesquisa da área em obter populações celulares sem contaminação, o interesse pelo basófilo foi negativamente afetado. No entanto, recentes achados lançaram luzes sobre o possível papel dos basófilos nas doenças alérgicas, e na imunidade a patógenos. Mais notavelmente, a descoberta de que os basófilos produzem rapidamente grandes quantidades de citocinas regulatórias (IL-4 e IL-13), gerou especulações para além do seu reconhecido papel como células efetoras nas reações mediadas por IgE. (FALCONE, HAAS e GIBBS, 2000).

Segundo Sloane et al. (2004) os basófilos, recrutados do sangue aos tecidos, tem sido implicados, pela sua presença, em diversas doenças alérgicas, incluindo asma brônquica, rinite alérgica e hipersensibilidade cutânea de contato. Os autores levantaram a hipótese de que, como outros leucócitos envolvidos em respostas inflamatórias, os basófilos expressariam nas suas superfícies moléculas LIR (moléculas imuno-regulatórias -receptores de leucócitos do tipo-imunoglobulina) e identificaram LIR7 e LIR3 nos basófilos de sangue periférico de humanos. A ligação cruzada de LIR7 resultou na liberação de histamina e cisteinil-leucotrienos, máxima em 30 minutos e de IL-4, máxima em 4 horas, e comparável com a resposta iniciada pela ligação do FcRI. A LIR3 demonstrou-se profundamente contra-regulatória para ambos receptores adaptativos e inatos, sugerindo um largo papel na contenção da resposta inflamatória.

Recentemente, a IL-3 produzida por clonagem molecular, foi caracterizada como um fator de crescimento para basófilos e eosinófilos em culturas de medula óssea humana. Esta mesma molécula, administrada aos macacos por 14 dias, seguida por administração de GM-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos mielocíticos) por mais duas semanas promoveu um aumento da contagem de leucócitos de 2 a 3 vezes. Esse aumento do total de leucócitos foi devido à elevação dose-dependente do número de basófilos (chegando a 40% do total de leucócitos) e eosinófilos. Também houve elevação dose-dependente de histamina (até 700 vezes acima do valor normal). O incremento no número de leucócitos foi duas vezes maior quando os macacos eram pré-tratados com IL-3 do que quando a administração de GM-CSF não foi precedida por esse tratamento, e foi devido ao aumento do número

de basófilos e eosinófilos. Ainda esse estudo, aplicou-se as duas moléculas simultaneamente e observou-se não haver diferença no incremento de leucócitos. Este estudo permitiu que os autores concluíssem que a IL-3 recombinante humana é um fator de diferenciação para os basófilos e prepara o sistema hematopoético para a ação subsequente do fator estimulador de colônia GM-CFS. Segundo os autores, dados recentes indicaram que basófilos humanos expressam receptores para IL-3 e que, além disso, foi demonstrado que IL-3 poderia representar um sinal para liberação de histamina pelos basófilos “in vitro”. No entanto, no trabalho dos autores, apesar deles terem encontrado um aumento da histamina plasmática nos experimentos com macacos, esse aumento representou menos que 0,1% do valor total, e isso concordou com o fato dos macacos tratados não terem sofrido nenhuma reação alérgica ameaçadora, sendo que a maioria deles desenvolveu lesões de pele transitórias, do tipo urticária durante a segunda semana de tratamento com IL-3 recombinante, período no qual houve o incremento do número de basófilos e eosinófilos (MAYER, et al. 1989).

Dados recentes sugerem que basófilos expressam receptores para uma variedade de linfocinas (STOCKINGER, et al. 1990).

IV. 3.21.2. Contagem e percentual de basófilos

A análise estatística da contagem dos basófilos no sangue periférico, pelo método de Kruskal-Wallis, demonstrou que a diferença existente entre os grupos de estudo e o grupo controle, com valores superiores para o primeiro grupo tem significância (com valor de $P < 0,003$) para os valores absolutos. As tabelas 3.21.2 e 3.21.2.1 demonstram os achados.

TABELA 3.21.2 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE BASÓFILOS/ml

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	30	30
Média	42.2667	20,9333
Variância	2032.2023	204.6851
Desvio padrão	45,0800	14.3068
Mediana	33,0000	18.5000
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 9.4827	grau de liberdade =1;	Valor P = 0,0021

TABELA 3.21.2.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE BASÓFILOS

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	30	30
Média	0,6800	0,3833
Variância	0,4313	0,0587
Desvio padrão	0,6567	0,2422
Mediana	0,5000	0,3000
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 7.6034 grau de liberdade =1; Valor P = 0,0058		

Na análise estratificada por sexo, as medianas para o subgrupo feminino foram de 33,0 e 19,0/mm³ (P=0,0249 do teste Kruskal-Wallis) e para o subgrupo masculino 33 versus 18,0/mm³ (P=0,0420 do teste Kruskal-Wallis) para pacientes e controles, respectivamente, ou seja, tanto na análise do grupo, quanto em subgrupos demonstrou-se um aumento significativo do número de basófilos. Em termos percentuais o aumento foi significativo para o subgrupo feminino, com medianas de 0,50% versus 0,30% (P=0,0441 do teste Kruskal-Wallis) e significativo para o subgrupo masculino, com medianas de 0,50% versus 0,30% (P=0,0473 do teste Kruskal-Wallis), para estudo e controle, respectivamente. O fato de, nessa subpopulação de leucócitos, existir diferença significativa no percentual (em ambos os subgrupos) indica que o crescimento foi desproporcional ao crescimento da população de leucócitos.

O estudo da literatura não constatou resultado semelhante. Ao contrário, em vários trabalhos onde foram realizados hemogramas não foram relatadas diferenças no número de granulócitos basófilos.

Considerando o conjunto dos achados laboratoriais, que corroboram a hipótese de uma ativação do sistema imune; as considerações teóricas tecidas sobre os basófilos no item IV. 3.21.1, além dos demais dados dos pacientes, não portadores de quaisquer outras doenças crônicas ou infecciosas agudas, não usuários de drogas em geral, ou seja, exclusivamente portadores de transtorno afetivo, concluiu-se que a alteração do número de basófilos nesses pacientes faça parte da ativação da resposta imune.

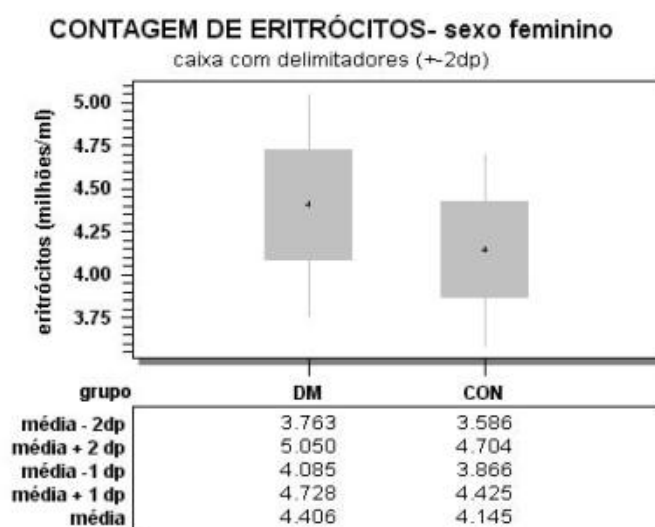
IV.3.22. Eritrograma - Contagem de Eritrócitos

Devido a diferentes valores de referência para homens e mulheres fez-se a análise utilizando como parâmetro o valor da contagem dividido pelo valor superior de referência. O resultado, com média = 0,84 e 0,81 para grupo de estudo e controle, respectivamente e valor $P = 0,018$ (ANOVA) foi significativo. Quando a análise foi realizada estratificada resultou em valores significativamente aumentados para as mulheres (tabela 3.22 e figura 3.22), mas não houve diferença entre o grupo controle e o grupo de pacientes do sexo masculino, com medianas de 5,05 e 4,97 milhões/mm³ respectivamente, sendo o valor $P = 0,5698$ (Kruskal-Wallis). Portanto, pode-se afirmar que o número de hemácias é maior para as pacientes do sexo feminino.

TABELA 3.22 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE ERITRÓCITOS DO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	25	21
Média	4.4064	4.1452
Variância	0,1034	0,0781
Desvio padrão	0,3216	0,2795
Teste ANOVA	t = 2,9100	Valor P = 0,0057

FIGURA 3.22 - CONTAGEM DE ERITRÓCITOS DO SEXO FEMININO



IV.3.23. Eritrograma - Hematócrito

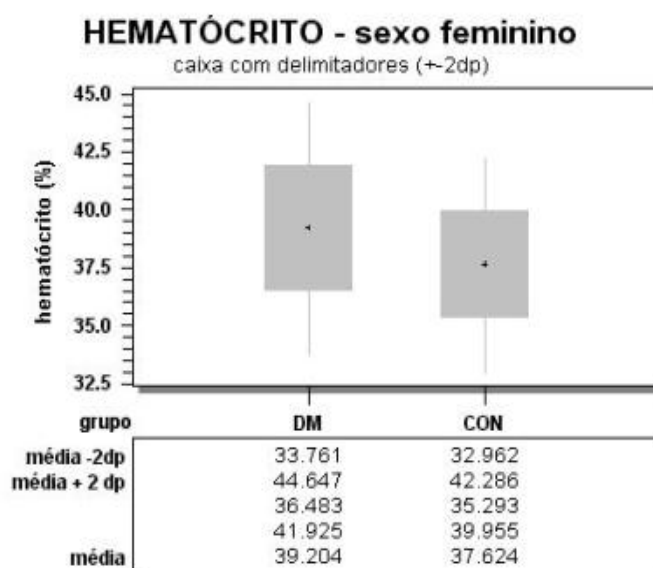
O hematócrito, corrigido pelo valor superior de referência, quando analisado no conjunto (subgrupo masculino e feminino) resultou em pequena diferença, não significativa. A análise dos dados estratificada por sexo resultou em valores maiores, significativamente para mulheres com médias de 39,2% e 37,6%, para estudo e controle, respectivamente e $P = 0,04$ do teste ANOVA (tabela 3.23 e figura 3.23) e, não significativamente, para os homens, com $P = 0,4649$ (Kruskal-Wallis), com medianas de 45.10 e 43.20%, respectivamente para estudo e controle.

Logo, a análise do hematócrito, conforme demonstrado na figura 3.23 e tabela 3.23 permitiu concluir que as mulheres em episódio de TDM possuem hematócrito aumentado, tanto quanto o número de hemácias.

TABELA 3.23 - ANÁLISE INTERGRUPO DO HEMATÓCRITO DO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	25	21
Média	39.2040	37.6238
Variância	7.4062	5.4329
Desvio padrão	2.7214	2.3309
Teste ANOVA	$t = 2,0924$	Valor $P = 0,0422$

FIGURA 3.23 - HEMATÓCRITO NO SEXO FEMININO



IV.3.24. Volume Globular Médio (VGM)

O volume globular médio é o quociente do hematócrito pelo número de hemácias/ml, expresso em fentolitros, representando, portanto, o volume médio ocupado pelo eritrócito. Assim, se o volume dos eritrócitos estiver diminuído (microcitose) esse valor encontra-se diminuído. No presente estudo, já que tanto o número de hemácias quanto o hematócrito estão aumentados esperou-se por um VGM normal. De fato, os valores de VGM encontraram-se normais e sem diferença significativa entre os grupos de estudo e controle respectivamente (89,31 *versus* 89,90 fl, $P = 0,56$ do teste ANOVA) tanto na análise do conjunto demonstrado na tabela 3.24 quanto à análise estratificada, onde as médias para o subgrupo feminino foram de $\sim 89,06$ *versus* 90,81 fl ($P = 0,1027$ do teste ANOVA) e para o subgrupo masculino medianas de 89,10 *versus* 87,60 fl com $P = 0,2912$ do teste Kruskal-Wallis, para pacientes e controles, respectivamente.

TABELA 3.24 - ANÁLISE INTERGRUPO DO VGM

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	30	28
Média	89,3067	89,9000
Variância	15,1034	14,3919
Desvio padrão	3,8863	3,7937
Teste ANOVA	$t = 0,5877$	Valor $P = 0,5591$

IV.3.25. Dosagem de Hemoglobina

A análise dos dados de hemoglobina foi feita de modo estratificado por sexo (pelo teste ANOVA para subgrupo feminino e Kruskal-Wallis para o masculino) e não estratificada (corrigida pelos valores de referência) resultando sempre em valores com diferença não significativa. No teste ANOVA para análise não estratificada com valores corrigidos o valor P foi $=0,38$.

A tabela 3.25 demonstra os resultados do valor de hemoglobina em g/dl no subgrupo feminino.

TABELA 3.25 – ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE HEMOGLOBINA NO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	25	21
Média	12.9680	12.5857
Variância	1.2473	0,8643
Desvio padrão	1.1168	0,9297
Teste ANOVA	t = 1.2467	Valor P = 0,2191

IV.3.26. Hemoglobina Globular Média

Esse parâmetro, quociente da hemoglobina pelo número de hemácias, representa a quantidade (mas não a concentração) de hemoglobina, média, do eritrócito. A análise dos dados, para o grupo de estudo (subgrupo mulheres) e controle, resultou em $P = 0,04$ (ANOVA), diferença significativa (tabela 3.26 e figura 3.26). Para o subgrupo masculino, as medianas foram de 30,80 e 29.70 g/dl, para estudo e controle, respectivamente resultando em $P = 0,9352$ (Kruskal-Wallis) indicando diferença não significativa. A análise dos dados não estratificados resultou em diferença não significativa.

Dessa forma, evidenciou-se que as mulheres com episódio de TDM apresentaram número de hemácias aumentado, ocupando volume sangüíneo proporcional (igualmente aumentado), volume eritrocitário normal, confirmado pelo HGM, mas não apresentaram hemoglobina aumentada proporcionalmente ao número de hemácias.

FIGURA 3.26 - HEMOGLOBINA GLOBULAR MÉDIA DO SEXO FEMININO

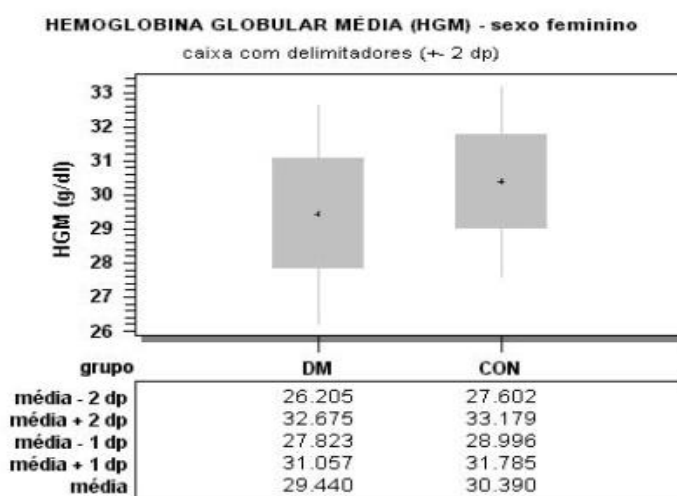


TABELA 3.26 - ANÁLISE INTERGRUPO DA HGM DO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	25	21
Média	29.4400	30,3905
Variância	2.6158	1.9439
Desvio padrão	1.6174	1.3942
Teste ANOVA	t = 2.1125	Valor P = 0,0404

IV.3.27. Concentração de Hemoglobina Globular Média

Esse parâmetro do hemograma resulta do quociente da hemoglobina pelo hematócrito, é expresso em g/dl e permite avaliar a concentração de hemoglobina no eritrócito (quantidade de hemoglobina relativa ao volume). No presente estudo a hemoglobina está ligeiramente aumentada (em relação ao controle no subgrupo feminino), mas não significativamente. O hematócrito encontra-se aumentado significativamente. A análise estratificada por sexo da CHGM resultou em valor inferior para o subgrupo feminino, porém a diferença não é significativa, conforme demonstrando na tabela 3.27. Para homens (medianas de 34,00 versus 34.40 g/dl para estudo e controle, respectivamente) o valor P = 0,2903 do teste Kruskal-Wallis, demonstrou, da mesma forma, semelhança entre as amostras.

TABELA 3.27 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CHGM DO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	25	21
Média	33,0400	33,4333
Variância	0,7650	0,7473
Desvio padrão	0,8746	0,8645
Teste ANOVA	t = 1.5273	Valor P = 0,1338

Para sintetizar, as mulheres em episódio de TDM, apresentaram, quando comparadas às mulheres do grupo controle:

- *Maior número de eritrócitos/ μ l de sangue (maior contagem);*
- *Maior volume de eritrócitos/ml de sangue (hematócrito);*
- *Igual volume do eritrócito (VGM, em fentolitros);*

- *Igual concentração de hemoglobina/ volume de sangue (Hb em g/dl);*
- *Menor quantidade de hemoglobina/hematócrito (HGM);*
- *Igual concentração de hemoglobina no interior das hemácias (CHCM).*

Esse conjunto de informações sugeriu que está ocorrendo síntese de hemoglobina inferior à necessária para a quantidade de eritrócitos presentes, porém o eritrócito apresenta um volume que comporta essa quantidade de hemoglobina sem ficar hipocrômico (sugestivo de volume eritrocitário proporcionalmente reduzido, embora o VGM tenha resultado normal). O fato de o VGM ter resultado normal não exclui a possibilidade de existir uma parte do número de eritrócitos com volume diminuído. A análise do RDW (distribuição de diâmetro dos eritrócitos), que poderia confirmar a presença de anisocitose, porém, apresentou-se com diferenças não significativas (12,79 versus 12,45 para mulheres), eliminando essa possibilidade. A conclusão possível, para o subgrupo feminino é a de que existe diferença no tamanho dos eritrócitos e/ou na concentração de hemoglobina no interior dos mesmos (ou de parte deles), porém não suficientemente para resultar em diferenças estatisticamente significativas ou, ainda, o número de pacientes em que isso ocorre não é suficientemente grande para resultar em significância, sendo necessário ampliação do “n” para obter confirmação.

Maes et al. (1996a) encontraram, ao examinar 38 pacientes com depressão maior, contagem de hemácias, hematócrito e hemoglobina significativamente menor nos deprimidos. Eles consideraram esses achados uma consequência da resposta inflamatória crônica e confirmaram-nos com alterações no metabolismo do ferro, onde o ferro sérico e a transferrina apresentaram-se significativamente diminuídos. No citado trabalho, os índices eritrocitários HGM, VGM, CHGM e RDW encontraram-se iguais nos dois grupos. A hipótese (op. cit.) para a diminuição do número de hemácias é a falha na distribuição de ferro e redução na vida média das mesmas. Esses autores também encontraram número de reticulócitos e concentrações de ferritina significativamente aumentados e o tratamento com antidepressivos durante cinco semanas não alterou o quadro.

É possível que a diferença nos achados daqueles autores e os do presente estudo seja devida à cronicidade do transtorno (em menor grau neste).

IV.3.28. Contagem e Percentual de Reticulócitos

IV.3.28.1 Considerações gerais

A eritropoese é um processo finamente regulado pela influência de interleucinas e fatores de crescimento, que permitem às células primitivas, indiferenciadas, comprometerem-se no sentido eritroblástico e, sob influência da eritropoetina (Epo), sofrerem ao menos quatro mitoses, excluïrem o núcleo, e passarem ao sangue periférico como eritrócitos, destinados a uma sobrevivência aproximada de 120 dias. Após a perda do núcleo, a síntese de proteínas nas organelas persiste por mais 40 horas de maturação intramedular; entre 20 e 30% da hemoglobina são sintetizados nesse espaço de tempo. O RNA ribossômico, entretanto, não é mais sintetizado e sofre progressivo catabolismo nesse período, e por mais um prazo similar no sangue periférico até o esgotamento. A desapareção catabólica do RNA corresponde à perda dos receptores celulares de transferrina. Esse RNA residual, com corante apropriado (ex. novo azul de metileno ou azul-brilhante-de-cresil) precipita os ribossomos em grânulos, que se encadeiam e formam um *retículo* de fácil observação ao microscópio. (FAILACE, 2003).

Quando o conteúdo de oxigênio nos tecidos corpóreos ou o número de eritrócitos diminuem, os rins produzem e liberam eritropoetina, um hormônio que estimula a medula óssea a aumentar a produção de eritrócitos. Quando o organismo necessita de mais eritrócitos (p.ex., na anemia), a medula óssea comumente reage através da produção de uma quantidade maior de reticulócitos. Portanto, a contagem de reticulócitos é uma medida da função da medula óssea (MANUAL MERCK, seção 14 – distúrbios do sangue, 2005).

As causas mais comuns de reticulocitose são as hemorragias agudas, as anemias hemolíticas agudas e crônicas e a resposta ao tratamento de reposição de ferro, folato e vitamina B12. Uma contagem diminuída de reticulócitos pode ocorrer

nas anemias aplásticas, na invasão medular e nas anemias carenciais antes do tratamento. (ÍNDICE DE EXAMES: apoio diagnóstico, 2005).

A enumeração dos reticulócitos é freqüentemente realizada para a obtenção de informações acerca da integridade funcional da medula hematopoiética. As células vermelhas do sangue são continuamente renovadas na medula óssea a partir da célula hematopoiética primitiva. O pronormoblasto passa pelos estágios de normoblasto basófilo, normoblasto policromatófilo, normoblasto ortocromático, reticulócito e eritrócito maduro. Esta progressão, desde pronormoblasto até célula vermelha anucleada, é rigorosamente regulada pela eritropoetina e outros fatores, com o intuito de manter a oferta adequada de oxigênio aos tecidos. A contagem de reticulócitos é reportada como uma porcentagem em relação ao total de hemácias examinadas, cujos valores referenciais estão entre 0,5 e 1,5 %, sendo 3,0 % o valor superior da normalidade. Esta forma de expressar o resultado pode acarretar conclusões errôneas quando o número de eritrócitos é anormal e há uma forte estimulação eritropoiética na medula, como a que pode ocorrer na anemia. Uma forma mais acurada de oferecer o resultado é como número absoluto de reticulócitos por milímetro cúbico de sangue, cujos valores de referência estão entre 20,000 e 80,000/mm³, sendo 120,000/mm³ o valor superior da normalidade. (INSTITUTO DE ANÁLISES CLÍNICAS DE SANTOS, 2002).

IV.3.28.2. Significado clínico da contagem de reticulócitos

IV.3.28.2.1. Reticulocitopenia

Ocorre em anemias hipocrômicas, distúrbios na síntese de hemoglobina, deficiência de ferro, anemia da doença crônica, talassemia, anemia sideroblástica, anemias aplásticas, distúrbio na eritropoiese idiopática, doença renal, metástase óssea, infecção viral, aplasia induzida por medicamento, radiação ou anemia megaloblástica distúrbio na síntese de DNA, deficiência de vitamina B12, deficiência de ácido fólico e crise aplástica na anemia hemolítica (INSTITUTO DE ANÁLISES CLÍNICAS DE SANTOS, 2002).

IV.3.28.2.2. Reticulocitose

Ocorre em perda sangüínea, eritropoiese aumentada, hemorragia aguda, hemorragia subaguda, anemias hemolíticas, destruição aumentada dos eritrócitos, hemoglobinopatias, distúrbios da membrana dos eritrócitos, doença hemolítica imune, hiperesplenismo (id. *ibid*).

IV.3.28.3. Resultados do presente estudo

No presente estudo os resultados da porcentagem de reticulócitos aumentados para as mulheres em episódio de TDM, foram estatisticamente significativos, conforme demonstrado na tabela 3.28.3 e figura 3.28.3. Os homens apresentaram medianas 1,40 e 1,80% para o grupo de estudo e controle, respectivamente, diferença não significativa ($P=0,6842$ do teste Kruskal-Wallis).

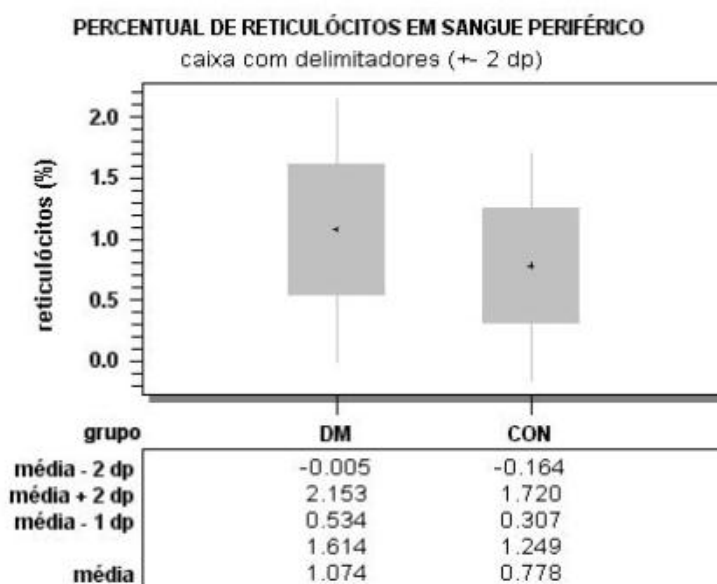
Maes et al. (1996) encontraram número aumentado de reticulócitos nos pacientes com TDM, mas, simultaneamente encontraram contagem de eritrócitos diminuída, além de hemoglobina e ferro sérico.

As pacientes do presente estudo apresentam um estímulo aumentado para produção de eritrócitos, como ocorrem nas perdas sangüíneas, destruição aumentada de eritrócitos e outras causas de reticulocitose, conforme descrito no item imediatamente anterior, e apresentam uma capacidade de resposta satisfatória, visto que apresentaram contagem de eritrócitos e hematócrito aumentados.

TABELA 3.28.3 - ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE RETICULÓCITOS NO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	27	23
Média	1,0741	0,7783
Variância	0,2912	0,2218
Desvio padrão	0,5397	0,4709
Teste ANOVA	$t = 2,0469$	Valor $P = 0,0462$

FIGURA 3.28.3 - PERCENTUAL DE RETICULÓCITOS NO SEXO FEMININO

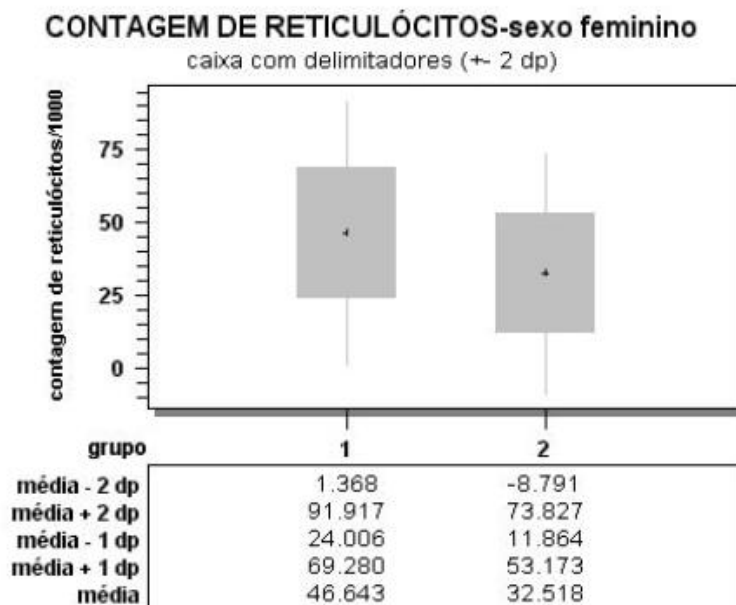


Os valores da contagem de reticulócitos nas mulheres estão demonstrados na tabela 3.28.3.1 e na figura 3.28.3.1. Os homens apresentaram medianas 65.520,0 e 88740,0/mm³ para o grupo de estudo e controle respectivamente, com diferença não significativa entre os grupos ($P=0,6847$ do teste Kruskal-Wallis).

TABELA 3.28.3.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE RETICULÓCITOS NO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	27	23
Média	46642.9630	32518.2609
Variância	512444283.1909	426604915,0198
Desvio padrão	22637.2322	21455,8778
Teste ANOVA	t = 2.2886 Valor P = 0,0265	

FIGURA 3.28.3.1 - CONTAGEM DE RETICULÓCITOS NO SEXO FEMININO



IV.3.29. Contagem de Plaquetas

Como parte do hemograma, no presente estudo foi realizada a contagem de plaquetas. As médias foram semelhantes, conforme demonstrado na tabela 3.29, a seguir, na análise do grupo. Na estratificação, tanto para o subgrupo feminino quanto para o masculino, os resultados foram semelhantes.

Seidel et al. (1996) relataram em estudo com 33 pacientes (TDM) que, imediatamente após a admissão ao hospital, detectou-se número aumentado de leucócitos, granulócitos, monócitos e plaquetas no sangue periférico dos pacientes em relação ao grupo controle (n=44).

TABELA 3.29 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE PLAQUETAS

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	223875,0000	220866,6667
Variância	4217532258,0645	1790050574,7126
Desvio padrão	64942,5304	42308,9893
Mediana	221000,0000	225500,0000
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 0,0286	grau de liberdade =1; Valor P = 0,8658	

IV.3.30. Dosagem de Ferro Sérico

Devido aos diferentes valores de referência de ferro sérico para homens e mulheres optou-se por fazer a análise, do conjunto, com valores relativos ao valor inferior de referência. Os resultados apontaram diferença não significativa. Os dados do sexo feminino estão demonstrados na tabela 3.30, a seguir. Para o sexo masculino, as medianas foram de 114,0 e 72,0 $\mu\text{g/dl}$ (subgrupo estudo e controle, respectivamente) com um valor $P = 0,1229$ (Kruskal-Wallis).

TABELA 3.30 - ANÁLISE INTERGRUPO (SUBGRUPO FEMININO) DA DOSAGEM DE FERRO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	23	23
Média	127.8261	99.7826
Variância	3540,4229	1198.7233
Desvio padrão	59.5015	34.6226
Mediana	109,0000	98,0000
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 2.9010	grau de liberdade =1;	Valor P = 0,0885

A diferença intergrupos, com valor $P > 0,05$, para ambos os sexos, definiu que as diferenças não são significativas.

Autores que encontraram concentrações de transferrina diminuída justificaram-no como parte de uma reação de fase aguda, mas também encontraram concentrações de ferro sérico diminuída, e de ferritina aumentada, essa última especialmente em PPTDM com melancolia (MAES, et al. 1996a).

IV.3.31. Capacidade de Transporte Livre do Ferro (CTLF)

Encontra-se o parâmetro CTLF, através de dosagem, adicionando-se ferro ao soro e medindo-se o excesso, para então se deduzir quanto de ferro foi capaz de ligar-se. Portanto, essa dosagem avalia a capacidade livre da transferrina e outras proteínas transportadoras de ferro. Em anemias, onde existe baixo teor de ferro, a capacidade livre está aumentada, produzindo um índice de saturação diminuído.

Os testes resultaram em medianas de 203,00 e 203,50 $\mu\text{g/dl}$ para estudo e controle, respectivamente, com valor $P=0,9628$ (Kruskal-Wallis), demonstrando

igualdade entre os grupos. A média, aparentemente maior no subgrupo de estudo feminino (214,21 versus 210,91 $\mu\text{g/dl}$) com valor $P = 0,8777$ do teste ANOVA (tabela 3.31); e mediana aparentemente menor no masculino (180,000 versus 226,000 $\mu\text{g/dl}$) com $P = 0,3718$ (Kruskal-Wallis), não são diferentes de modo significativo.

TABELA 3.31 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CAPACIDADE DE TRANSPORTE LIVRE DO FERRO NO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	23	23
Média	214.2174	210.9130
Variância	7146,0870	3334.7194
Desvio padrão	84.5345	57.7470
Teste ANOVA	$t = 0,1548$	Valor $P = 0,8777$

IV.3.32. Capacidade de Transporte Total do Ferro (CTFT)

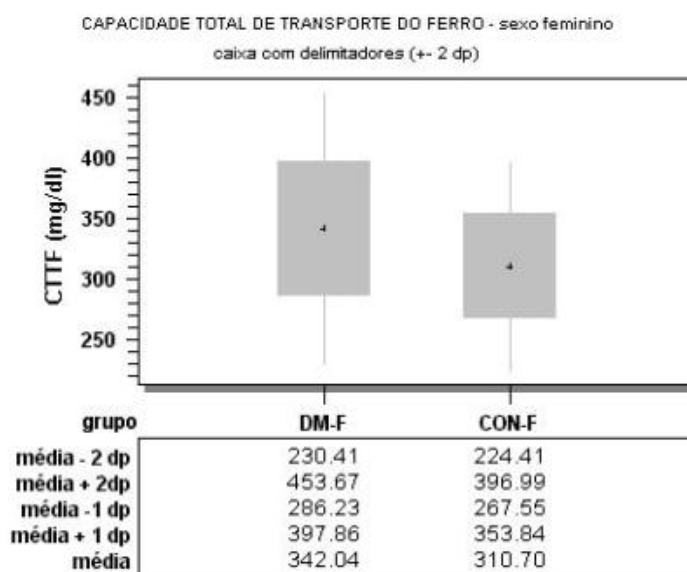
Esse parâmetro representa a somatória do ferro sérico com a capacidade livre de transporte.

No presente estudo a estimativa resultou em valores aumentados, significativamente ($P < 0,05$) para as mulheres. A tabela 3.32 e a figura 3.32 demonstram os resultados para o subgrupo feminino. O subgrupo masculino apresentou medianas de 295,0 e 338,0 $\mu\text{g/dl}$ para o grupo de estudo e controle, respectivamente, com valor $P = 0,5691$ (Kruskal-Wallis) indicando que a diferença não é significativa.

TABELA 3.32 - ANÁLISE INTERGRUPO (SUBGRUPO FEMININO) DA CAPACIDADE DE LIGAÇÃO DO FERRO TOTAL

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	23	23
Média	342,0435	310,6957
Variância	3115.3162	1861.4941
Desvio padrão	55.8150	43.1450
Teste ANOVA	$t = 2.1311$	Valor $P = 0,0387$

FIGURA 3.32 - CAPACIDADE DE TRANSPORTE TOTAL DO FERRO - SEXO FEMININO



A concentração de transferrina resultou normal no subgrupo masculino (item IV. 3.9), mas resultou aumentada em mulheres. Esse resultado foi esperado já que a transferrina foi calculada a partir da capacidade total de transporte do ferro.

IV. 3.33. Índice de Saturação da Transferrina

Esse índice reflete o grau de saturação por ferro das proteínas transportadoras (transferrina e outras) e é obtido por cálculo (ferro sérico dividido pela capacidade de transporte total, multiplicado por 100). Dessa forma, por exemplo, se houver valor de ferro sérico aumentado e capacidade de transporte total aumentada, proporcionalmente, o índice não sofrerá alteração.

Os valores do índice de saturação da transferrina no sexo feminino estão demonstrados na tabela 3.33.

No subgrupo masculino (medianas de 45 versus 21,3%) a diferença, significativa ($P=0,0409$ do teste Kruskal-Wallis) apontou para superioridade do grupo estudo em relação ao controle. Embora as dosagens de ferro sérico e de CLFT não tenham resultado em diferença significativa, a saturação da transferrina no sexo

masculino revelou-se maior. Isso pode ser compreendido a partir dos valores do ferro sérico dos pacientes (114,0 *versus* 72,0 µg/dl) e da CLFT (295 *versus* 338 µg/dl) que, embora não apresentem diferenças significativas, produziram numerador maior e denominador menor que o grupo controle, resultando em saturação significativamente maior.

TABELA 3.33 - ANÁLISE INTERGRUPO DA SATURAÇÃO DA TRANSFERRINA NO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	23	23
Média	38.3913	32.8696
Variância	356.3399	123.9368
Desvio padrão	18.8770	11.1327
Mediana	36,0000	34,0000
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 0,4498 grau de liberdade =1; Valor P = 0,5024		

Esses resultados demonstram que embora a transferrina esteja aumentada em mulheres com DM, a quantidade de ferro satura-a na mesma proporção que ocorre no grupo controle. No sexo masculino há, aparentemente, menos proteína para transportar o ferro.

IV.3.34. Dosagem de Ferritina

Além do exame de medula óssea, a ferritina sérica é um dos mais confiáveis indicadores dos estoques de ferro total do corpo. Quando combinado com o ferro sérico e o índice de saturação, pode diferenciar a anemia microcítica-hipocrômica por deficiência de ferro (ferritina baixa, ferro baixo, saturação baixa, CTTF alta e transferrina alta) de anemia da doença crônica (ferritina normal ou alta, ferro baixo, CTTF ou transferrina normal à baixa), ou talassemia (ferritina normal ou alta). Altos níveis de ferritina podem estar associados com inflamação, doença hepática, anemia megaloblástica, anemia hemolítica, sideroblástica, talassemia, sobrecarga de ferro, leucemia e outras doenças malignas. Níveis muito elevados indicam sobrecarga de ferro (DIRECTORY OF SERVICES and Interpretative Guide, Ferritin Serum, 2005).

A dosagem de ferritina, proteína que armazena ferro nos tecidos, foi encontrada aumentada em pacientes portadores de TDM, em especial naqueles classificados como apresentando melancolia por Maes et al. (1996a).

No presente estudo, os valores de medianas (50,70 *versus* 46,80 ng/ml para o grupo de estudo e controle respectivamente) em mulheres, resultaram em diferenças não significativas ($P=0,2912$ do teste Kruskal-Wallis).

Para os homens os valores de ferritina foram maiores, significativamente (ou tendendo a maiores, se considerar o que o valor $P = 0,05$ é o limite de significância, conforme estabelecido em Material e Métodos, no grupo de estudo (tabela 3.34).

TABELA 3.34 - ANÁLISE INTERGRUPO DA FERRITINA NO SEXO MASCULINO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	4	5
Mediana	221.2000	35.5000
Variância	9469.2492	1666.8970
Desvio padrão	97.3101	40,8276
Teste de Kruskal-Wallis	$t = 3.8400$	Valor $P = 0,050$

Assim, embora o “n” masculino seja muito pequeno, considerando os resultados de outros autores, pode-se considerar que há aumento da ferritina, devido provavelmente a processo inflamatório, em homens com episódio de TDM. Nos estudos de outros autores, não foi descrito o sexo dos pacientes, mas é provável que a grande maioria tenha masculino, já que no presente estudo os valores para o sexo feminino foram demonstrados semelhantes nos grupos estudo e controle.

Algumas divergências existentes entre os achados do presente estudo e os de outros autores podem ser justificadas considerando o estágio da doença e idade do paciente, pois a maioria dos pacientes do presente estudo são jovens, sendo a média de idade aproximadamente 30 anos e muitos buscaram o tratamento pela primeira vez.

Conde Lopez, et al. (1993) estudaram 228 pacientes psiquiátricos internados e encontraram sideremia e índice de saturação diminuído em pacientes mais velho; e anormalidades mais severas em pacientes com história de doenças somáticas, ou

naqueles que apresentavam patologias associadas à patologia psiquiátrica. Observou-se que nos estudos de Maes e colaboradores (destacados no presente trabalho, pelo número de publicações com estudo das proteínas de fase aguda) onde foram enfatizadas a diminuição da transferrina, do ferro e/ou da capacidade de transporte, a média de idade dos pacientes é de 45 anos.

Essa justificativa, porém, não tem a intenção de descartar outras causas. Somente o estudo de novas amostras poderá confirmar os dados. Para descartar, definitivamente, a possibilidade de erros em etapas pré-analíticas (hemólise “in vitro” ou contaminação de vidraria) é importante que em estudos futuros o controle de qualidade analítico seja aplicado, ainda mais, rigorosamente. Mas, no presente trabalho, “a não descartável hipótese” de erro analítico, enfraquece, enquanto a hipótese das divergências serem devidas a cronicidade da doença se fortalece, quando comparam-se os resultados do eritrograma, também divergentes.

Maes et al. (1997a) ao estudarem variações biológicas intra e interindivíduo encontraram altos percentuais de variação anual para valores de ferro sérico (~17% e 29% inter e intraindivíduos, respectivamente), ferritina (variação intraindividual chegando a 71,1%), em amostra de pessoas saudáveis ao longo de um ano.

Assim, não deve ser descartada a possibilidade de variação sazonal no grupo controle, como justificativa para diferentes achados entre autores.

Cutler (1994), em relato de caso, encontrou sobrecarga de ferro em pacientes com desordens psiquiátricas variadas, manifestadas por ferritina sérica aumentada, índice de saturação de transferrina aumentado ou ferro urinário excessivo (descartou todas as outras possíveis causas de sobrecarga de ferro secundária). Os pacientes foram tratados com deferoxamina intramuscular, um quelante específico que resultou em melhora clínica significativa. Esse autor afirma que o seu estudo apontou para uma desordem do metabolismo do ferro como possível causa de transtorno psiquiátrico e que há melhora quando são baixados os níveis séricos com quelantes terapêuticos.

IV.3.35. Dosagem de Zinco Sérico

IV.3.35.1. Considerações gerais

Sandstead (2005) publicou uma revisão com 117 referências, sob o título “Zinc deficiency and development”, na qual expôs resultados de pesquisas dos últimos 40 anos sobre a essencialidade do zinco para o desenvolvimento. Estão descritas a seguir, em geral *ipsis literis*, as informações consideradas pertinentes ao tema em discussão, incluindo três trabalhos realizados por Sandstead e seus colaboradores:

A deficiência de zinco é relativamente comum, afetando todos os grupos sociais;

A prevalência da deficiência de zinco é maior entre os mais pobres e a deficiência primária por dieta inadequada é a forma comum enquanto que a deficiência condicionada pode complicar muitas doenças;

A deficiência de zinco pode afetar muitos aspectos do metabolismo, incluindo a atividade de mais de 300 enzimas, a estrutura de muitas proteínas e o controle da expressão gênica. O status do zinco afeta processos básicos da divisão celular, crescimento, diferenciação, desenvolvimento, performance e envelhecimento devido a seu papel para síntese e reparo do DNA, RNA, proteína, e muitos outros aspectos do metabolismo;

Os sinais clínicos da deficiência de zinco incluem acrodermatite, baixa imunidade, diarreia, cicatrização pobre, bloqueio no crescimento, hipogonadismo, deficiência no crescimento fetal, alterações teratológicas, aborto e outras anormalidades da gestação, insuficiência hepáticas nas cirroses alcoólicas e anormalidades neuropsicológicas;

As causas mais comuns da deficiência de zinco são a baixa ingestão e baixa biodisponibilidade. A carne vermelha é a fonte mais comum de zinco biodisponível. E, portanto, indivíduos que não consomem carne regularmente são grupo de risco para deficiência de zinco, tanto quanto para deficiência de ferro. Além disso, fatores semelhantes afetam a biodisponibilidade de ferro e zinco;

Pareceu provável aos autores (YOKOI, ALCOCK e SANDSTEAD, 1994, com errata em 1995) que as deficiências de zinco e ferro pudessem estar associadas e, para testar essa hipótese, os mesmos estudaram jovens mulheres e observaram que a velocidade do desaparecimento de zn-67,

marcador, aumentava quando a ferritina sérica estava entre 5-20 ng/ml; e a velocidade de desaparecimento ficava mais lenta quando o volume globular médio estava diminuído; e afirmaram que a ferritina sérica baixa estava associada com baixo consumo de carne vermelha;

IV.3.35.2. O zinco no transtorno depressivo maior

Maes et al. (1994, 1997b) reportaram níveis de zinco significativamente menores nos deprimidos e sugeriram que os baixos níveis de zinco sérico relacionavam-se com a resposta imune presente na depressão maior.

West e Maes (1999) afirmaram citando Solomons (1988) que as primeiras manifestações clínicas da deficiência de zinco em humanos são distúrbios do comportamento tais como depressão, anorexia, disforia, deficiências no paladar, na função cognitiva, além de deficiências imunes. Segundo West e Maes (ibid.) há dois fatores que podem explicar o zinco diminuído na depressão. Primeiramente, a ativação da resposta imune sistêmica, que resulta em albumina diminuída no plasma e, por consequência menos proteína potencialmente ligadora de zinco disponível (GOLDBLUM et al. 1987 apud WEST e MAES, 1999). Depois, explicaram que o zinco baixo pode ser secundário ao seqüestro da proteína intracelular, ligadora de metais pesados, metalotionina no fígado, que por sua vez, pode estar relacionado com a produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, IL-1 e IL-6 (COUSINS e LEINART, 1988 apud WEST e MAES, 1999).

Maes et al. (1997) estudaram as concentrações de IL-6 sérica e do antagonista do receptor de IL-1 em depressão maior e depressão resistente a tratamento. Além de relatarem um aumento significativo de IL-6 e IL-1RA em ambos os grupos de estudo, sendo que o tratamento subcrônico com antidepressivos não modificou o resultado de IL-6 (mas sim o de IL-1 RA), os autores fizeram estudos de correlação desses a outros parâmetros. Os autores afirmaram que foi observada uma relação inversa entre zinco e IL-6 (e apresentaram um coeficiente de - 0,44 e $P=0,004$) que consideraram significativas e, com base nesse achado, sugeriram que os níveis de zinco estão relacionados à produção de IL-6.

IV.3.35.3. Resultados do presente estudo

A análise estatística, estratificada por sexo, demonstrou que a amostra do sexo feminino apresenta níveis de zinco sérico significativamente inferiores a amostra controle, conforme demonstrado na tabela 3.35.3 a seguir, mas a diferença não pode ser considerada significativa para o subgrupo masculino (medianas de 0,70 e 0,90 $\mu\text{g/ml}$ para o grupo de estudo e controle respectivamente, com $P=0,1156$ (Kruskal-Wallis)).

TABELA 3.35.3 - ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE ZINCO EM $\mu\text{g/ml}$ NO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	27	22
Média	0,5704	0,7364
Variância	0,1037	0,0396
Desvio padrão	0,3220	0,1989
Mediana	0,5000	0,7000
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 6.9871 grau de liberdade =1 Valor P = 0,0082		

Os resultados encontrados no presente estudo corroboram os achados de outros autores (mencionados no item 3.35.2), porém, ao contrário dos achados daqueles, sobre o ferro sérico, o subgrupo relativamente deficiente em zinco não se apresentou relativamente deficiente em ferro sérico.

Aparentemente, a julgar por gráficos de dispersão (figuras 3.35.3.1 e 3.35.3.2) não existe correlação positiva, significativa, entre concentrações de albumina e zinco; ou de zinco e ferro, embora estudos estatísticos mais aprofundados e com maior número de indivíduos possam modificar essa interpretação.

Assim, pode-se concluir que, embora exista “*hipoalbuminemia*” (entre aspas por ser relativo ao grupo controle) no subgrupo feminino, a “*hipozincemia*” não é devida, “simplesmente” a hipoalbuminemia. E, de acordo com os demais achados que corroboram a hipótese da ativação de resposta imune, e dados da literatura, a carência nutricional (incluindo como causa das mesmas alterações de apetite) e a deficiência de zinco podem ser fatores clinicamente relacionados, entre si, e com os demais fatores envolvidos na ativação da resposta imune.

FIGURA 3.35.3.1 - RELAÇÃO ENTRE ALBUMINA E ZINCO NO SEXO FEMININO

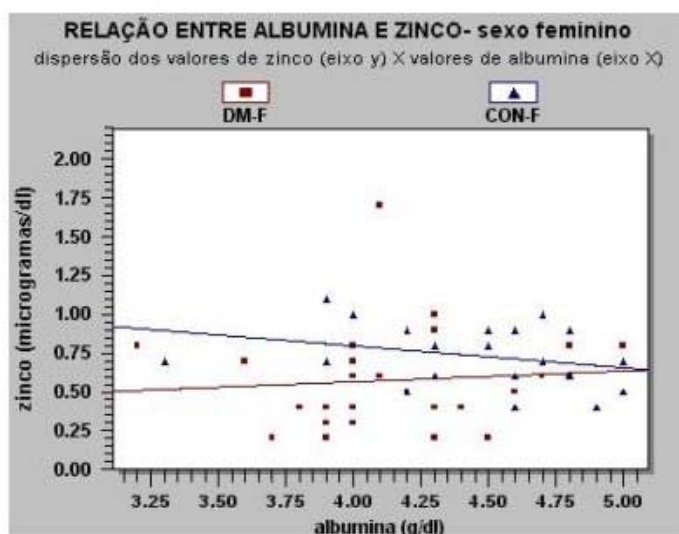
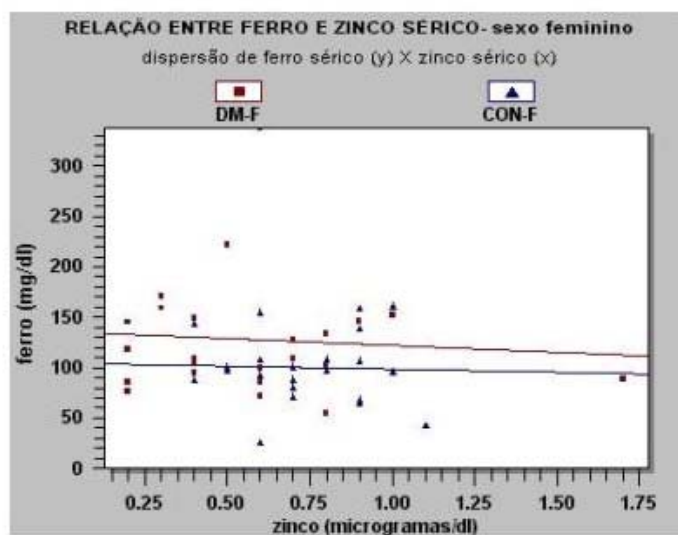


FIGURA 3.35.3.2 - RELAÇÃO ENTRE FERRO E ZINCO NO SEXO FEMININO



IV.3.36. Dosagens de Hormônios

IV.3.36.1. Dosagem de hormônio estimulante da tireóide (TSH)

O presente estudo revelou, na análise do grupo não estratificado, que as pessoas com episódio de TDM apresentaram valores diminuídos de TSH de maneira não significativa, mas com uma forte tendência (valor $P = 0,0502$ do teste Kruskal-Wallis) (tabela 3.36.1). No caso da análise realizada separadamente para homens e mulheres observa-se que a diferença com médias $\sim 2,04$ versus $\sim 2,39$ $\mu\text{U/ml}$; medianas de $1,37$ versus $\sim 2,55$ $\mu\text{U/ml}$ para subgrupos de estudo e controle, feminino e masculino, respectivamente são diferentes de modo não significativo ($P = 0,1585$ do teste ANOVA e $P = 0,1675$ do teste Kruskal-Wallis) para os subgrupos feminino e masculino, respectivamente.

TABELA 3.36.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DE TSH EM $\mu\text{U/ml}$

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	2,0980	2,4037
Variância	1,3859	0,5869
Desvio padrão	1,1772	0,7661
Mediana	1,8785	2,4165
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 3.8335 grau de liberdade =1; Valor $P = 0,0502$		

Hipotireoidismo e pacientes deprimidos compartilham várias características clínicas em comum. Esta é a razão que alguns pesquisadores usam a hipótese de “hipotireoidismo do cérebro” para explicar a patogênese da depressão. Eles sugeriram que depressão seja um estado de hipotireoidismo local no cérebro, com concentrações de hormônio de tireóide periféricas normais. Essa teoria parece ser compatível com a hipótese de deficiência de serotonina na depressão. Alguns estudos confirmaram a existência de realimentação clássica entre sistemas serotoninérgicos e eixo hipotálamo-pituitária-tireóide. O hormônio liberador da

tireotrofina (TRH) permanece baixo por uma inibição constante de serotonina, mas, a concentração de serotonina intracerebral reduzida vista em depressão, conduz à concentração de TRH aumentada em tecido do cérebro. Esse mecanismo é provavelmente o responsável pela resposta achatada de TSH após estimulação pelo TRH (FOLTYN et al. 2002).

Kirkegaard e Faber (1998) apud Brouwer et al. (2005) propuseram que as alterações no eixo HPT em depressão são causadas por deficiência de serotonina e/ou noradrenalina e, Jackson (1998) apud Brouwer et al. (2005) propôs alternativamente que as alterações no eixo HPT são devidas a hipercortisolismo em depressão.

Kjellman et al. (1993); Rao et al. (1996); West e Maes (1999) demonstraram baixas concentrações de TSH basal.

Brouwer et al. (2005) relataram uma concentração sérica de TSH ligeiramente maior, mas significativa, nos pacientes deprimidos ambulatoriais, livres de antidepressivos por três meses anteriores, comparados com grupo controle (n=113) e independente de hipotireoidismo subclínico ou presença de anticorpos antiperoxidase. Não existiu correlação significativa entre cortisol sérico (normal) e TSH sérico em pacientes deprimidos.

No presente trabalho, a dosagem de TSH foi realizada, também, para descartar possíveis alterações na tireóide, subclínicas, no grupo controle e para excluir pacientes com depressão secundária à disfunção tireoidiana.

IV.3.36.2. Dosagem de Prolactina Basal Sérica

O presente estudo revelou, na análise do grupo não estratificado, que as pessoas com episódio de TDM apresentaram valores de prolactina sérica (relativa ao valor superior de referência) sem diferença significativa em relação ao grupo controle (tabela 3.36.2). No caso da análise realizada separadamente para homens e mulheres observa-se que o resultado mantém-se sem significância para as mulheres (médias de 11,05 versus 13,98 ng/ml, com $P = 0,1740$ do teste ANOVA) e

para os homens (medianas de 6,30 versus 7,21 ng/ml, com $P = 0,9353$ do teste Kruskal-Wallis).

TABELA 3.36.2 - ANÁLISE INTERGRUPO DA RELAÇÃO PROLACTINA/VALOR SUPERIOR DE REFERÊNCIA

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	31	30
Média	0,3866	0,4763
Variância	0,589	0,644
Desvio padrão	0,2428	0,2539
Teste ANOVA	$t = 1.4105$	Valor $P = 0,1636$

Segundo Nicholas, Dawkins e Golden (1998) a prolactina provê uma janela para a compreensão da psicobiologia da depressão, já que a regulação da sua liberação envolve sistemas de neurotransmissores monoaminérgicos que têm sido implicados na patofisiologia da depressão. Porém, as investigações examinando as concentrações basais plasmáticas de prolactina em pacientes deprimidos, incluindo os testes de avaliação da liberação da prolactina não forneceram achados consistentes.

Meltzer et al. (1984) demonstraram valores de prolactina basal maior de maneira significativa nos deprimidos comparados com o controle.

Em um estudo de Moeller et al. (2005) com 24 pacientes deprimidos internados, em tratamento com Reboxetina (inibidor altamente seletivo e potente da recaptação da noradrenalina) foram demonstrados valores de prolactina basal maior, de maneira significativa, nos deprimidos comparados com o grupo controle. Os valores de prolactina basal são influenciados pela atividade noradrenérgica e os autores sugeriram que pacientes deprimidos com, comparativamente altos valores de prolactina basal, tem relativamente alta função noradrenérgica.

É sabido que a dopamina é inibidora da liberação hipofisária de prolactina e que medicamentos antagonistas de receptores dopaminérgicos podem elevar as taxas de prolactina.

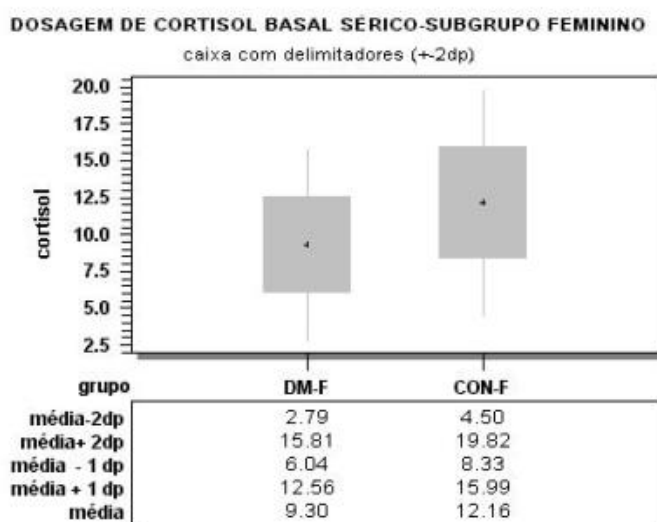
IV. 3.36.3. Dosagem de Cortisol Basal Sérico

O presente estudo revelou, na análise do grupo não estratificado, que as pessoas com episódio de TDM apresentaram cortisol diminuído de forma significativa, com valor $P = 0,0120$ (ANOVA). No caso da análise realizada separadamente para homens e mulheres observa-se que a diferença ficou mantida, e significativamente (tabela 3.36.3 e figura 3.36.3), para mulheres, mas não para os homens (medianas de 11,50 *versus* 13,95 $\mu\text{g/dl}$ e $P=0,9353$ do teste Kruskal-Wallis).

TABELA 3.36.3 - ANÁLISE INTERGRUPO DO CORTISOL EM $\mu\text{g/dl}$ NO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	26	23
Média	9,2231	12,1630
Variância	10,3276	14,6625
Desvio padrão	3,2137	3,8292
Teste ANOVA	$t = 2,9218$	Valor $P = 0,0053$

FIGURA 3.36.3 - CORTISOL BASAL SÉRICO NO SUBGRUPO FEMININO EM EPISÓDIO DE TDM



Brouwer et al. (2005) fizeram um estudo com 113 pacientes ambulatoriais e 113 controle saudáveis, sendo todos pacientes ambulatoriais, mesma idade, sexo, e nada que pudesse interferir na dosagem do cortisol. E encontraram cortisol sérico significativamente menor em pacientes com depressão atípica comparados com pacientes com depressão não atípica e com depressão não-melancólica.

No estudo de Strickland et al. (2002) demonstrou-se o cortisol sérico diminuído em pacientes deprimidos comparados com pacientes não deprimidos.

Kronfol et al. (1985); Catalan et al. (1998); West e Maes (1999), entre outros, encontraram valores de cortisol sérico aumentado em pacientes com depressão, sendo que a maioria desses estudos foi realizada com pacientes internados.

Os relatos na parte das mudanças endócrinas em depressão maior são inconsistentes, nem todos os autores encontraram hipercortisolemia em depressão maior (RUBIN et al. 1987; OLDEHINKEL et al. 2001; YOUNG, CARLSON e BROWN, 2001, apud BROUWER et al. 2005).

Segundo Brouwer et al. (2005) a inconsistência da literatura pode ser devido a vários fatores:

- *Os estudos diferem quanto à categoria de tratamento - no modo ambulatorial ou interno (e estudos com pacientes ambulatoriais são menos numerosos, embora os pacientes ambulatoriais compreendem a maioria dos pacientes com depressão maior);*
- *Em muitos estudos os pacientes fizeram uso de medicação antidepressiva que podem influenciar nos parâmetros endócrinos, em outros a influência pode ter permanecido apesar da retirada do medicamento, que geralmente antecede o estudo por curto tempo;*
- *A heterogeneidade da depressão é provavelmente um importante fator, pois vários estudos incluem pacientes com depressão unipolar tanto quanto bipolar; a prevalência de subtipos de depressão tais como depressão melancólica tão freqüentemente não mencionada. Alguns estudos demonstraram que as alterações endócrinas são mais intensas em pacientes bipolares e em melancólicos;*
- *Fatores adicionais são a ausência do grupo controle, fontes não claras de valores de referência usados e amostras de tamanho pequeno.*

Como resultado do presente trabalho acrescenta-se às pertinentes observações de Brouwer et al. (2005) que o fator sexo é outro que pode estar gerando discrepâncias entre os diversos trabalhos, pois nem sempre o sexo dos pacientes é mencionado, tampouco se o estudo foi feito levando em consideração diferentes valores de referência ou se houve estratificação na análise estatística. O presente estudo demonstra, apesar do pequeno número de pessoas do sexo masculino que os resultados são na maioria das vezes diferentes entre os sexos, e que a não estratificação pode mascarar um subgrupo, colocando os resultados na faixa da normalidade, minimizar ou maximizar a significância estatística.

Os resultados divergiram dos de outros autores, que encontraram hipercortisolemia. De acordo com Brower et al. (2005) a divergência deve-se ao regime de tratamento ambulatorial, na presente amostra, *versus* internados, em outras.

IV.3.37. Cortisol Urinário

IV.3.37.1. Considerações gerais

Segundo Contreras, Hane e Tyrrell (1986) o mais conveniente ensaio de mudanças dinâmicas na fração biologicamente ativa do cortisol, foram as medidas de cortisol em amostras de urina de uma hora, obtidas das 7-8 e das 22-23h. Esse método de estudo é prático e simples para avaliar a secreção do cortisol.

Itsuji et al. (1997) fizeram um ensaio para extração do cortisol na amostra de urina com diclorometano em pessoas normais, com doença da pituitária-adrenal, com cirrose hepática e na gravidez. O ritmo circadiano de cortisol urinário foi avaliado usando amostras de urina coletadas por um período de 4 horas. A quantidade de excreção de cortisol urinário durante 4 horas foi maior entre 4-8 horas da manhã, diminuindo gradualmente até atingir os níveis mais baixos entre 0-4 horas da manhã, em voluntários saudáveis. Os resultados indicaram que o ensaio de

extração de cortisol urinário com diclorometano foi o mais útil teste para diagnóstico da Síndrome de Cushing.

Segundo Kong et al. (1999) o método ideal para avaliar o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) permanece controverso. O teste de tolerância de insulina (ITT) é considerado o padrão de ouro, mas é invasivo e potencialmente perigoso. O pequeno teste Synacthen curto (SST) é a alternativa mais comumente usada, mas sua concordância com o ITT é pobre.

Os autores (ibid.) propuseram que o incremento no nível do cortisol urinário entre meia-noite e o despertar poderiam prover um meio não invasivo para avaliar o eixo HPA. No trabalho dos autores citados, foram coletadas amostras de urina à meia-noite, em casa, e ao despertar, em 40 pacientes com doença da pituitária e 40 controles. Cortisol e níveis de creatinina foram medidos, e a relação cortisol/creatinina (Cort/Cr) foi calculada. O incremento de Cort/Cr foi definido como *a relação de Cort/Cr matutina menos a relação meia-noite de Cort/Cr*. O aumento Cort/Cr dos pacientes foi comparado aos resultados do ITT e/ou SST. Usando os resultados dos 40 controles, um incremento de Cort/Cr normal foi definido, então, como > 9 . O valor preditivo positivo de aumento de Cort/Cr para o diagnóstico de insuficiência do eixo HPA foi de 95%. Esses achados sugeriram que o método *do incremento do cortisol/creatinina matutino-meia-noite* é uma alternativa fidedigna e não invasiva aos métodos ITT e SST.

Bright (1995) e Bright, Darmaun (1995) apud Kong et al. (1999) demonstraram que os níveis de cortisol são afetados por variações na globulina ligadora de cortisol (CBG) e não são bem correlacionados com taxas de produção de cortisol a menos que diferenças das CBG sejam corrigidas.

Medidas de cortisol sérico são provavelmente subestimadas na produção de cortisol em sujeitos com baixos níveis de CBG. Níveis de cortisol livre urinário parecem não ser afetados por CBG e são bem correlacionadas com mudanças na produção de cortisol (KONG et al. 1999).

Para Brouwer et al. (2005) a excreção de *cortisol urinário de 24 horas* foi semelhante em pacientes com depressão e controles.

IV.3.37.2. Dosagem de Cortisol em Urina da Noite (22-23 horas)

No presente trabalho, conforme descrito em Material e Métodos, o cortisol urinário foi extraído com diclorometano, dosado, e valores obtidos sofreram correção a partir do clearance de creatinina, sendo que esse foi calculado levando em consideração, inclusive, a superfície corporal dos voluntários.

Na análise do grupo não estratificado não houve diferença significativa no cortisol urinário das 22 às 23h, com valor $P = 0,4110$ do teste Kruskal-Wallis (tabela 3.37.2).

No caso da análise para mulheres observa-se valor $P = 0,6007$ do teste Kruskal-Wallis, com medianas de 0,7750 e 0,7700 μg ; e para os homens $P = 0,5698$ do teste Kruskal-Wallis, com medianas de 1,02 e 0,53 μg para o grupo de estudo e controle respectivamente, demonstrando, portanto, que os valores de cortisol urinário das 22-23 horas nas pacientes são iguais aos do grupo controle.

TABELA 3.37.2 - ANÁLISE INTERGRUPO DO CORTISOL CORRIGIDO DAS 22 ÀS 23 HORAS (μG)

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	29	28
Média	1,2890	0,9129
Variância	1,4737	0,3880
Desvio padrão	1,2140	0,6229
Mediana	0,9200	0,7150
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 0,6760 grau de liberdade = 1		Valor $P = 0,4110$

IV. 3.37.3. Dosagem de Cortisol em Urina da Manhã (07-08 h)

Na análise do grupo, não estratificado, as pessoas em episódio de TDM não apresentaram diferença significativa no cortisol urinário corrigido das 7 às 8h, com valor $P = 0,7016$ do teste Kruskal-Wallis (tabela 3.37.3). No caso da análise realizada separadamente para homens e mulheres observa-se diferença não significativa para mulheres ($P = 0,6168$ do teste ANOVA), com médias de 8.7862 e

7.9652 μg ; e para homens, com valor $P = 0,6847$ (do teste Kruskal-Wallis) e medianas de 11,05 e 10,79 μg para grupo de estudo e controle, respectivamente.

TABELA 3.37.3 - ANÁLISE INTERGRUPO DO CORTISOL CORRIGIDO DAS 7 ÀS 8 HORAS (μG)

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	29	28
Média	9,9066	8,2589
Variância	59,2036	21,4857
Desvio padrão	7,6944	4,6353
Mediana	8,0400	7,7850
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 0,1468 grau de liberdade =1;		Valor $P = 0,7016$

IV.3.37.4. Dosagem de Cortisol em Urina de 12 Horas

Na análise do grupo não estratificado, as pessoas com episódio de TDM não apresentaram diferença significativa no cortisol urinário de 12h, com valor $P = 0,7135$ do teste Kruskal-Wallis (tabela 3.37.4). No caso da análise realizada separadamente para homens e mulheres observa-se que a diferença mantém-se sem significância para as mulheres ($P = 0,7158$ do teste Kruskal-Wallis) com medianas de 33.5750 e 34.4700 μg ; e para os homens ($P = 0,5698$ do teste Kruskal-Wallis) com medianas de 35.85 e 43.21 μg , para o grupo de estudo e controle respectivamente.

TABELA 3.37.4 - ANÁLISE INTERGRUPO DO CORTISOL CORRIGIDO DE 12 HORAS ($\mu\text{G}/12 \text{ HORAS}$)

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	29	28
Média	39,3741	35,8621
Variância	769,9209	199,2980
Desvio padrão	27,7474	14,1173
Mediana	34,2400	35,0450
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 0,1348 grau de liberdade =1;		Valor $P = 0,7135$

Com base no conjunto de dados do cortisol, não foi possível concordar com outros autores, que afirmaram existir alteração do eixo HPA em pessoas com depressão, até mesmo porque, conforme discutido no item anterior, esse estudo foi feito com pacientes ambulatoriais, ao passo que os relatos de hipercortisolemia vieram de estudos com pacientes internados.

O achado do presente estudo, diminuição no cortisol sérico e valores semelhantes no cortisol urinário, não pode ser atribuído a uma diferença no ritmo de filtração glomerular, visto não ter ocorrido diferença significativa no clearance de creatinina entre os subgrupos, com médias de 94,4 *versus* 96,0 ml/min (valor $P=0,5794$ do teste ANOVA) e medianas de 108,0 *versus* 121,5 ml/min (valor $P=0,0882$ do Kruskal-Wallis), em mulheres e homens, estudo e controle, respectivamente.

A possibilidade de menor concentração de CBG (proteína ligadora do cortisol) sérica (e relação cortisol livre /cortisol total plasmático alterada) nos pacientes, não pode ser descartada.

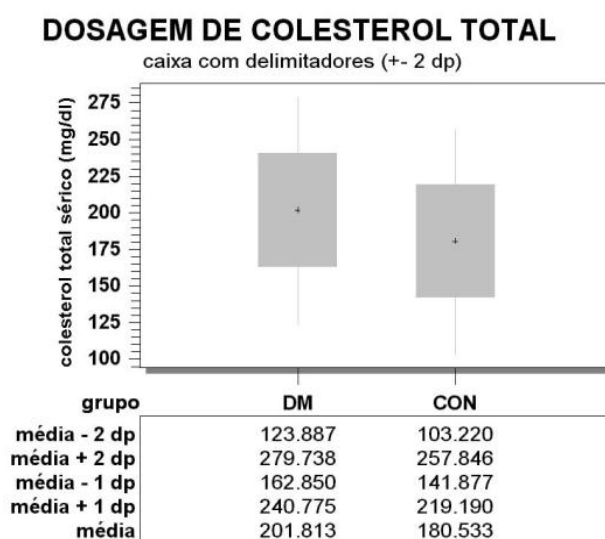
IV.3.38. Dosagem de Colesterol Total

O presente estudo revelou, na análise do grupo não estratificado, que as pessoas com episódio de TDM apresentaram colesterol total aumentado de forma significativa, com valor $P = 0,0350$ do teste ANOVA (figura 3.38 e tabela 3.38). No caso da análise realizada separadamente para homens e mulheres observa-se que a diferença para as mulheres (média ~ 203,48 *versus* ~183,91 mg/dl) com valor $P = 0,0621$ do teste ANOVA, embora não possa ser considerada significativa, demonstra tendência do subgrupo feminino a colesterol total elevado em relação ao controle. A diferença entre homens (medianas de 179,00 *versus* 172,00 mg/dl para subgrupo de estudo e controle, respectivamente) pode ser devida ao acaso ($P = 0,3718$ do teste Kruskal-Wallis).

TABELA 3.38 - ANÁLISE INTERGRUPO DO COLESTEROL TOTAL

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	201,8125	180,5333
Variância	1518,0927	1494,3264
Desvio padrão	38,9627	38,6565
Teste ANOVA	t = 2.1572	Valor P = 0,0350

FIGURA 3.38 - DOSAGEM DE COLESTEROL TOTAL



Olusi e Fido (1996); Rabe-Jablonska e Poprawska (2000); Kim e Myint (2004) afirmaram que o colesterol é significativamente menor nos deprimidos.

Harris et al. (1992) apud Olusi e Fido (1996) sugeriram que o declínio da saúde tem sido associado com perda de peso e a perda de peso tem sido associada com severos sintomas depressivos. Morgan et al. (1993) apud Olusi e Fido (1996) associaram baixo colesterol com saúde pobre, baixo estado nutricional, mas os pacientes apresentaram transferrina e albumina sérica normais (OLUSI et al. 1975, OLUSI e JESSOP, 1977, apud OLUSI e FIDO, 1996). Engelberg (1992) apud Olusi e Fido (1996) discutiram a hipótese de que a redução do colesterol sérico pode

diminuir o colesterol da membrana das células cerebrais e diminuir a concentração de receptores de serotonina e, que o tratamento com antidepressivos eleva a concentração do colesterol.

Estudos mais recentes, tais como o de Deisenhammer et al. (2004) demonstraram que a melhora da depressão não acarretou mudanças significativas nos níveis de colesterol sérico, nem houve uma correlação entre níveis de colesterol e melhora clínica.

Lesperance et al. (2004) demonstraram que estatinas tem ação antidepressiva, o que sugere que o aumento do colesterol pode estar envolvido na patogênese da depressão, além disso, depressão e doenças cardiovasculares estão ultimamente relacionadas. No presente estudo os achados de colesterol total elevado estão em concordância com esses autores.

IV.3.39. Dosagem de HDL-Colesterol

As pessoas em episódio de TDM apresentaram valores de HDL semelhantes, com valor $P=0,9885$ do teste ANOVA (tabela 3.39). Na análise realizada separadamente para homens e mulheres observa-se que a diferença acentuou-se para as mulheres ($\sim 58,96$ versus $\sim 62,48$ mg/dl), e para os homens de modo inverso com medianas de 48,00 e 44,00 mg/dl, nos subgrupos estudo e controle. Ainda assim, os resultados continuaram sem significância, com valor $P = 0,2714$ do teste ANOVA e $P = 0,2540$ do teste Kruskal-Wallis, para mulheres e homens respectivamente.

TABELA 3.39 - ANÁLISE INTERGRUPO DO HDL-COLESTEROL EM mg/dl

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	57,6875	57,7333
Variância	138,2863	176,0644
Desvio padrão	11,7595	13,2689
Teste ANOVA	$t = 0,0144$	Valor $P = 0,9885$

Olusi e Fido (1996) afirmaram que o HDL é significativamente maior de forma inesperada nos deprimidos e de difícil explicação. No presente estudo isso não foi demonstrado.

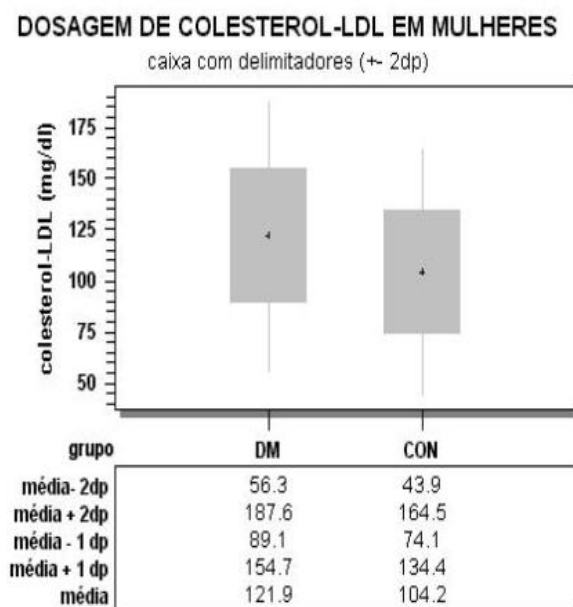
IV.3.40. Dosagem de LDL-Colesterol

As pessoas com episódio de TDM apresentaram LDL-colesterol aumentado de forma significativa, com valor $P = 0,0492$ do teste ANOVA (tabela 3.40). No caso da análise realizada separadamente para homens e mulheres pode-se afirmar que há uma tendência para diferença entre as amostras estudo e controle femininas com médias de 121,93 versus 104,23, respectivamente e valor $P = 0,0545$ do teste ANOVA (figura 3.40.1). Para os homens (medianas 109 versus 107,6) o valor $P = 0,6847$ do teste Kruskal-Wallis aponta para diferença não significativa.

TABELA 3.40 - ANÁLISE INTERGRUPO DO LDL-COLESTEROL

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	119,6562	103,7533
Variância	969,4587	974,2529
Desvio padrão	31,1361	31,2130
Teste ANOVA	$t = 2,0074$	Valor $P = 0,0492$

FIGURA 3.40.1 - DOSAGEM DE LDL-COLESTEROL NO SEXO FEMININO



Olusi e Fido (1996); Rabe-Jablonska e Poprawska (2000) afirmaram que o LDL - colesterol é significativamente menor nos deprimidos coincidindo com valores baixos de colesterol total.

No presente estudo, encontrou-se que o LDL tende a ser maior em mulheres com depressão, mas essa tendência não ocorre nos homens. Considerando que o colesterol total é a somatória do LDL-colesterol, HDL-colesterol e VLDL-colesterol e que essa última fração é proporcional aos triglicerídeos, no presente estudo as alterações do colesterol total, em mulheres, são decorrentes, principalmente da tendência a valores elevados do LDL-colesterol.

IV.3.41. Relação Colesterol Total/ HDL

Os portadores de TDM apresentaram relação colesterol total/HLD semelhantes aos voluntários saudáveis, com média de 3.47 *versus* 3.24, respectivamente e valor $P = 0,3299$ do teste ANOVA (tabela 3.41). A análise estratificada resultou em valores não significativamente maiores para as mulheres deprimidas (média = 3.39 *versus* 2.99) ($P = 0,0865$ do teste ANOVA), e não significativamente inferiores nos homens deprimidos (medianas de 3.6 *versus* 3.8 e valor $P = 0,7440$ do teste Kruskal-Wallis).

TABELA 3.41 - ANÁLISE INTERGRUPO DO COLESTEROL TOTAL/ HDL

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	3,4719	3,2367
Variância	0,7021	1,0865
Desvio padrão	0,8379	1,0424
Teste ANOVA	$t = 0,9822$	Valor $P = 0,3299$

IV. 3.42. Relação LDL/HDL

Na amostra estudo a relação LDL/HDL resultou em médias 2,06 *versus* 1,90, diferença não significativa, com valor $P = 0,4099$ do teste ANOVA (tabela 3.42). Na análise estratificada resultou em média = 2,03 *versus* 1,73 em mulheres, com $P = 0,1319$ do teste ANOVA. Em homens, as medianas foram de 2,30 *versus* 2,30, com valor $P=0,8069$ do teste Kruskal-Wallis.

TABELA 3.42 - ANÁLISE INTERGRUPO DA RELAÇÃO LDL/HDL

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	2,0562	1,9033
Variância	0,4116	0,6479
Desvio padrão	0,6415	0,8049
Teste ANOVA	$t = 0,8298$	Valor $P = 0,4099$

IV.3.43. Dosagem de Triglicerídeos

As pessoas portadoras de TDM apresentaram valores de triglicerídeos com diferença não significativa (valor $P = 0,4178$ do teste ANOVA) (tabela 3.43). Na análise separada observou-se diferença (média= 98,89 *versus* 84,78 mg/dl para as mulheres; e medianas de 81,00 *versus* 95,00 mg/dl para os homens) sem significância ($P=0,3643$ do teste ANOVA e $P=0,4649$ do teste Kruskal-Wallis para mulheres e homens respectivamente).

Olusi e Fido (1996) não encontraram diferença significativa para as médias de triglicerídeos entre deprimidos e controles, em concordância com os resultados do presente estudo.

TABELA 3.43 - ANÁLISE INTERGRUPO DE TRIGLICERÍDEOS EM mg/dl

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR	CONTROLE
Componentes (n)	32	30
Média	110,5000	94,1000
Variância	7820,9677	4583,3345
Desvio padrão	88.4362	67,7003
Teste ANOVA	t= 0,8159	Valor P = 0,4178

V. CONCLUSÃO

Estudos de vários dos autores, citados no capítulo *Resultados e Discussão*, demonstraram uma resposta de fase aguda nos pacientes portadores de Transtorno Depressivo Maior (TDM). No presente estudo o subgrupo feminino manifestou essa resposta, com maior concentração das proteínas de fase aguda, demonstrada pela banda alfa-1 da eletroforese de proteínas séricas, bem como pela dosagem da alfa-1 glicoproteína ácida (α -1GPA) e alfa-1 antitripsina (α -1AT). Menor concentração de albumina e zinco séricos foram outros dos achados. Os leucócitos e as subpopulações segmentados e monócitos apresentaram-se em maior número. Esses resultados sugeriram que o início do episódio de TDM, em mulheres, foi acompanhado por ativação do sistema de resposta inflamatória. A análise dos lipídeos séricos demonstrou, em mulheres, tendência a maiores concentrações de colesterol total e LDL-colesterol, mas não de triglicerídeos e HDL-colesterol. As imunoglobulinas IgA, IgE, IgM e IgG foram encontradas em concentrações semelhantes às do grupo controle. Outros achados (e/ou suas interpretações) foram completa ou parcialmente divergentes dos descritos por tais autores: medidas de transferrina (e fração beta da eletroforese de proteínas); ferro sérico, ferritina, reticulócitos e eritrograma; cortisol sérico, cortisol urinário, TSH e prolactina; número de linfócitos e dos subtipos CD3, CD4 e CD8. Algumas divergências foram justificadas com base na cronicidade do transtorno (idade e/ou número de episódios) e/ou regime de tratamento (ambulatorial X internação) e/ou fase do tratamento farmacológico, quando tais informações estiveram disponíveis, ainda que implicitamente. Concluiu-se que estudos futuros deverão ser realizados mantendo-se o que foi estabelecido no presente: exclusividade para regime ambulatorial, já que essa é a modalidade predominantemente aplicada ao tratamento do TDM, e homogeneidade quanto ao sexo. E, visando esclarecer as divergências, deverão ser aperfeiçoadas as padronizações do tratamento com fármacos (tempo de administração, dose, e classe) e da cronicidade do transtorno; os subgrupos (masculino ou feminino) deverão ter no mínimo 30 componentes. Assim, a ativação do sistema imune na fase inicial do episódio de TDM poderá ser confirmada como manifestação exclusiva da população feminina ou estendida para a população masculina; e alguns dos resultados significantes, encontrados exclusivamente na pequena amostra masculina poderão ser confirmados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, O. P. TEMAS GERAIS. Instrumentos para avaliação de pacientes com demência. Disponível em: <[http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/r262/artigo\(78\).htm](http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/r262/artigo(78).htm)> Acesso em: 15 Jan. 2005.
- ANSSEAU, M.; VON FRENCKELL, R.; CERFONTAINE, J. L.; PAPART, P.; FRANCK, G.; TIMSIT-BERTHIER, M.; GEENEN, V.; LEGROS, J. J. Blunted response of growth hormone to clonidine and apomorphine in endogenous depression. **Br J Psychiatry**, v. 153, p. 65-71, jul. 1988.
- ATANACKOVIC, D.; KROGER, H.; SERKE, S.; DETER, H. C. Immune parameters in patients with anxiety or depression during psychotherapy. **J Affect Disord**, Germany, v. 81, n. 3, p. 201-9, Sep, 2004.
- BALLONE, G. J. Depressão, Psiquiatria Geral. Disponível em: <<http://www.psiqweb.med.br/deptexto.html>>, atualizado em 2002. Acesso em: 20 out. 2005.
- BARETTA, I. P.; ASSREUY, J.; DE LIMA, T. C. M. Nitric oxide involvement in the anxiogenic-like effect of substance P. **Behav. Brain Res**, v. 121, p. 199-205, 2001.
- BERNIK, M. A. ANSIEDADE. Dificuldades na utilização de escalas de avaliação de sintomas ansiosos em psicofarmacologia clínica e experimental. Disponível em: <<http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/r256/ansi256h.htm>> Acesso em: 14 Jan. 2004.
- BROUWER, J. P.; APPELHOF, B. C.; HOOGENDIJK, W. J.; HUYSER, J.; ENDERT, E.; ZUKETTO, C.; SCHENE, A. H.; TIJSSEN, J. G.; VAN DYCK, R.; WIERSINGA, W. M.; FLIERS, E. Thyroid and adrenal axis in major depression: a controlled study in outpatients. **Eur J Endocrinol**, Amsterdam, v. 152, n. 2, p. 185-91, Feb. 2005.
- BRUCKI, S. M. D.; NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P. H. F.; OKAMOTO, I. H. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. **Arq. Neuro-Psiquiatr**, São Paulo, v. 61, n. 3B, Sept. 2003.
- BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R. **TIETZ TEXTBOOK OF CLINICAL CHEMISTRY**, 2. ed. 1994, p. 2059 – 2065.
- CALIL, H. M.; PIRES, M. L. N. Aspectos Gerais das Escalas de Avaliação de Depressão. In: GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. H. S. G.; ZUARDI, A. W. **ESCALAS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA EM PSIQUIATRIA E PSICOFARMACOLOGIA**. São Paulo: Lemos, 1999. p. 67.
- CARVALHO, W. de F. Contagem de Reticulócitos. In: _____. **TÉCNICAS MÉDICAS DE HEMATOLOGIA E IMUNO-HEMATOLOGIA**. 4. ed. Belo Horizonte: Cooperativa Editora e de Cultura Médica, 1986. p. 66-8.

CASTAÑO, G. J. Proteínas Plasmáticas I e II. Disponível em: <<http://www.albertoborobia.com/apuntes/BQ/bq3.pdf>> Acesso em: 18 Jun. 2005.

CATALAN, R.; GALLART, J. M.; CASTELLANOS, J. M.; GALARD, R. Plasma corticotropin-releasing factor in depressive disorders. **Biol Psychiatry**, Spain, v. 44, n. 1, p. 15-20, Jul. 1998.

CID-10. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Tradução e Prefácio do Dr. Dorgival Caetano. Coordenação da Organização Mundial de Saúde. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993. p. 5, 21-34, 111-29.

CONDE LOPEZ, V.; DE LA GANDARA MARTIN, J. J.; BLANCO LOZANO, M. L.; DE DIOS FRANCO, A. Metabolic changes of iron in mental patients. **Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines**. v. 21, n. 3, p. 78-82, May-Jun, 1993.

CONTRERAS, L. N.; HANE, S.; TYRRELL, J. B. Urinary cortisol in the assessment of pituitary-adrenal function: utility of 24-hour and spot determinations. **Clin Endocrinol Metab**, v.62, n.5, p. 965-9, 1986.

CUTLER, P. Iron overload and psychiatric illness. **Can J Psychiatry**, v. 39, n. 1, p. 8-11, Feb. 1994.

DAILLY, E.; CHENU, F.; RENARD, C. E.; BOURIN, M. Dopamine, depression and antidepressants. **Fundam Clin Pharmacol**, France, v.18, n. 6, p. 601-7. Dec. 2004.

DEISENHAMMER, E. A.; KRAMER-REINSTADLER, K.; LIENSBERGER, D.; KEMMLER, G.; HINTERHUBER, H.; FLEISCHHACKER, W. W. No evidence for an association between serum cholesterol and the course of depression and suicidality. **Psychiatry Res**, Austria, v. 121, n. 3, p. 253-61, Jan,2004.

DELGOBO, C. L.. PROJETO DE PESQUISA - apresentado à UFSC. **Perfil psiconeuroendocrinoimunológico de pacientes com transtornos afetivos, atendidos no Instituto de psiquiatria de Santa Catarina e Instituto São José.** Florianópolis, 2001. 5p. Aprovado em 03/ 2002 no Centro de Ciências da Saúde da UFSC. Não desenvolvido.

DEL PORTO, J. A. Marcadores Biológicos de Depressão. **J Bras Psiq**, Salvador, v. 40, supl. 1, p. 21S-24S, 1991.

DENCKER, S. J.; MALM, U.; ROOS, B.-E.; WERDINIUS, B. Acid Monoamine Metabolites of Cerebrospinal Fluid in Mental Depression and Mania. **Journal of Neurochemistry**, v. 13, p. 1545-8, 1966.

DIRECTORY OF SERVICES and Interpretive Guide, Ferritin Serum. Disponível em: <<http://www.labcorp.com/datasets/labcorp/html/chapter/index.htm>> Acesso em: 15 de Jul 2005.

DSM-IV-TR. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais** – Tradução de Cláudia Dornelles. Coordenação do Prof. Dr. Miguel R. Jorge. 4. ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2002. p. 348-55.

FAILACE, R. Eritrograma. In: _____. **HEMOGRAMA: Manual de Interpretação**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2003. p. 54-55.

FALCONE, F. H.; HAAS, H.; GIBBS, B. F. The human basophil: a new appreciation of its role in immune responses. **Blood**, v. 96, p. 4028 – 4038, Dec, 2000.

FERRERO, U. M.; CERESETO, M. Glutamatergic neurotransmission, depression and antidepressants. **Vertex**, v. 15, n. 56, p. 91-8, Jun-Aug. 2004.

FISIOLOGIA DA RESPIRAÇÃO, 2005. Disponível em: <<http://www.afh.bio.br/resp/resp2.asp#controle>> Acesso em: 24 de Jun 2005.

FOLTYN, W.; NOWAKOWSKA-ZAJDEL, E.; DANIKIEWICZ, A.; BRODZIAK, A. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in depression. **Psychiatr Pol.** v. 36, n. 2, p. 281-92, 2002.

FOURNIER, T.; MEDJOUBI-N, N.; PORQUET, D. Alpha-1-acid glycoprotein. **Biochim Biophys Acta**, Netherlands, v. 1482, n. 1-2, p. 157-71, Oct, 2000.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol plasma, without use of preparative ultracentrifuge. **Clin. Chem**, v.18, n.1, p. 499-502, 1972.

GAVIOLI, E.; CANTERAS, N. S.; DE LIMA, T. C. M. The role of lateral septal NK1 receptors in mediating anxiogenic effects induced by intracerebroventricular injection of substance P. **Behav. Brain Res.** 2002.

GENDALL, K. A.; BULIK, C. M.; JOYCE, P.R. Visceral protein and hematological status of women with bulimia nervosa and depressed controls. **Physiol Behav**, New Zealand v. 66, n. 1, p. 159-63, Mar, 1999.

GLASSMAN, A. H.; ARANA, G. W.; BALDESSARINI, R. J.; BROWN, W. A.; CARROLL, B. J.; DAVIS, J. M.; GREENBLATT, D. J.; KLERNAN, G. L.; ORSULAK, P.; SCHILDKRAUT, J. J.; SHADER, R. I. The dexamethasone suppression test: An overview of its current status in psychiatry. **Am J Psychiatry**, v. 144, n. 10, p. 1253-62, Oct. 1987.

GRAEFF, F.G. Doença Mental. In: GRAEFF, F. G.; BRANDÃO, M. L.; GUIMARÃES, F. S.; VIANA, G. S. B.; VIANA, M. de B. **Neubiologia das Doenças Mentais**. 5 ed. rev. e amp. São Paulo: Lemos Editorial, 1999. p. 19.

GUIMARÃES, F. S. Transtornos Afetivos. In: GRAEFF, F. G.; BRANDÃO, M. L.; GUIMARÃES, F. S.; VIANA, G. S. B.; VIANA, M. de B.. **Neubiologia das Doenças Mentais**. 5 ed. rev. e amp. São Paulo: Lemos Editorial, 1999. p. 97.

HENRY, J. B. Apêndice 2. In: _____. **CLINICAL & DIAGNOSIS MANAGEMENT**: by laboratory methods. 18. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1991. p. 1363.

HUANG, S-Y.; CHIU, C. C.; SHEN, W. W.; CHANG, H. C.; WU, P. L.; SU, K. P. Hypoalbuminemia in drug-free patients with major depressive disorder compared with a dietary matched control group: a clinical meaning beyond malnutrition. **Eur Neuropsychopharmacol**, v.15, n. 2, p. 227-30, Mar, 2005.

ÍNDICE DE EXAMES: apoio diagnóstico, 2005). Disponível em: <<http://www.diagnosticsdaamerica.com.br/exames/reticuloides.shtml>> Acesso em: 14 de Jul 2005.

INSTITUTO DE ANÁLISES CLÍNICAS DE SANTOS, OS RETICULÓCITOS, Nº 117, Fev. 2002. Disponível em: <<http://www.iacs.com.br/txt/inf117.htm>> Acesso em: 14 de Jul. 2005).

ITSUJI, Y.; TANAKA, K.; TANABE, T.; TAKAHASHI, H. Evaluation of urinary excretion of free-cortisol in patients with abnormal pituitary-adrenal axes. **Rinsho Byori**, v.45, n.3, p. 265-70, 1997.

JANEWAY JUNIOR, C. A.; TRAVERS, P.; WALPORT, M.; SHLOMCHIK, M. J. An Introduction to Immunobiology and Innate Immunity. In: _____. Immunobiology. 5. ed. New York and London: Garland Publishing; 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=imm.chapter.148>> Acesso em: 21 Jun. 2005.

JOYCE, P. R.; HAWES, C. R.; MULDER, R. T.; SELLMAN, J. D.; WILSON, D. A.; BOSWELL, D. R. Elevated levels of acute phase plasma proteins in major depression. **Biol Psychiatry**, New Zealand, v. 32, n. 11, p. 1035-41, Dec, 1992.

JOZUKA, H.; JOZUKA, E.; TAKEUCHI, S.; NISHIKAZE, O. Comparison of immunological and endocrinological markers associated with major depression. **J Int Med Res**, Japan, v. 31, n. 1, p. 36-41, Jan-Feb. 2003.

KIM, Y. K.; MYINT, A. M. Clinical application of low serum cholesterol as an indicator for suicide risk in major depression. **J Affect Disord**, South Korea, v. 81,n.2,p.161-6, Aug,2004.

KJELLMAN, B.F.; THORELL, L. H.; ORHAGEN, T.; D'ELIA, G.; KAGEDAL, B. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in depressive patients and healthy subjects in relation to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. **Psychiatry Res**, Sweden, v. 47, n. 1, p. 7-21, Apr. 1993.

KONG, W. M.; ALAGHBAND-ZADEH, J.; JONES, J.; CARTER, G.; O' SHEA, D. The Midnight to Morning Urinary Cortisol Increment Is an Accurate, Noninvasive Method for Assessment of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, London, v. 84, n. 9, p. 3093-8, 1999.

KRONFOL, Z.; NASRALLAH, H. A.; CHAPMAN, S.; HOUSE, J. D. Depression, cortisol metabolism and lymphocytopenia. **J Affect Disord**, v. 9, n. 2, p. 169-73, Sep. 1985.

KRONFOL, Z.; HOUSE, J. D. Lymphocyte mitogenesis, immunoglobulin and complement levels in depressed patients and normal controls. **Acta Psychiatr Scand, Ann Arbor**, v. 80, n. 2, p. 142-7, Aug, 1989.

LABORATORY CORPORATION OF AMERICA. Disponível em: < <http://www.labcorp.com/datasets/labcorp/html/chapter/index.htm> > Acesso em: 18 Jun. 2005.

LAKE, C. R.; PICKAR, D.; ZIEGLER, M. G.; LIPPER, S.; SLATER, S.; MURPHY, D. L. High Plasma Norepinephrine Levels in Patients with Major Affective Disorder. **Am J Psychiatry**, New Orleans, v. 139, n. 10, p. 1315-18, Oct. 1982.

LEGROS, S.; MENDLEWICZ, J.; WYBRAN, J. Immunoglobulins, autoantibodies and other serum protein fractions in psychiatric disorders. **Eur Arch Psychiatry Neurol Sci**, v. 235, n. 1, p. 9-11, 1985.

LESPERANCE, F.; FRASURE-SMITH, N.; THEROUX, P.; IRWIN, M. The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, interleukin-6, and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes. **Am J Psychiatry**, Canada, v. 161, n. 2, p. 271-7, Feb. 2004.

LEVINE, D. M.; STEPHAN, D.; KREHBIEL, T. C.; BERENSON, M. L. Introdução e Coleta de Dados; A Distribuição Normal e as Distribuições de Amostragem; Estimativa do Intervalo de Confiança; Testes de Duas Amostras com Dados Numéricos e Análise da Variância. In: _____. **Estatística-Teoria e Aplicações usando o Microsoft® Excel em Português**. Tradução por Eduardo Benedito Curtolo e Teresa Cristina Padilha de Souza. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora LTC, 2005. p. 1-23, 205-258, 259-307, 345-388, 389-431.

LOOSEN, P. T.; PRANGE JUNIOR, A. J. Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients: a review. **Am J Psychiatry**, North Carolina, v. 139, p. 405-16, April. 1982.

MAES, M.; VANDEWOUDE, M.; SCHARPE, S.; DE CLERCQ, L.; STEVENS, W.; LEPOUTRE, L.; SCHOTTE, C. Anthropometric and biochemical assessment of the nutritional state in depression: evidence for lower visceral protein plasma levels in depression. **J Affect Disord**, Belgium, v. 23, n. 1, p. 25-33, Sep, 1991.

MAES, M.; VAN DER PLANKEN, M.; STEVENS, W. J.; PEETERS, D.; DECLERCK, L. S.; BRIDTS, C. H.; SCHOTTE, C.; COSYNS, P. Leukocytosis, monocytosis and neutrophilia: hallmarks of severe depression. **J Psychiatr Res**, Belgium, v. 26, n. 2, p. 125-34, Apr, 1992.

MAES, M.; LAMBRECHTS, J.; BOSMANS, E.; JACOBS, J.; SUY, E.; VANDERVORST, C.; DE JONCKHEERE, C.; MINNER, B.; RAUS, J. Evidence for a systemic immune activation during depression: results of leukocyte enumeration by flow cytometry in conjunction with monoclonal antibody staining. **Psychol Méd**, Belgium, v. 22, n. 1, p. 45-53, Feb, (1992a).

MAES, M.; SCHARPE, S.; VAN GROOTEL, L.; UYTENBROECK, W.; COOREMAN, W.; COSYNS, P.; SUY, E. Higher alpha 1-antitrypsin, haptoglobin, ceruloplasmin and lower retinol binding protein plasma levels during depression: further evidence for the existence of an inflammatory response during that illness. **J Affect Disord**, Belgium, v. 24, n. 3, p. 183-92, Mar, (1992b).

MAES, M. A review on the acute phase response in major depression. **Rev Neurosci**, Cleveland, v. 4, n. 4, p. 407-16, Oct-Dec, 1993.

MAES, M.; D'HAESE, P. C.; SCHARPE, S.; D'HONDT, P.; COSYNS, P.; DE BROE, M. E. Hypozincemia in depression. **J Affect Disord**. Cleveland, v. 31, n. 2, p. 135-40, Jun. 1994.

MAES M, WAUTERS A, NEELS H, SCHARPE S, VAN GASTEL A, D'HONDT P, PEETERS D, COSYNS P, DESNYDER R. Total serum protein and serum protein fractions in depression: relationships to depressive symptoms and glucocorticoid activity. **J Affect Disord**, Cleveland, v. 34, n. 1, p. 61-9, Apr, 1995.

MAES, M.; WAUTERS, A.; VERKERK, R.; DEMEDTS, P.; NEELS, H.; VAN GASTEL, A.; COSYNS, P.; SCHARPE, S.; DESNYDER, R. Lower serum L-tryptophan availability in depression as a marker of a more generalized disorder in protein metabolism. **Neuropsychopharmacology**, Belgium, v. 15, n. 3, p. 243-51, Sep, 1996.

MAES, M.; VAN DE VYVERE, J.; VANDOOOLAEGHE, E.; BRIL, T.; DEMEDTS, P.; WAUTERS, A.; NEELS, H. Alterations in iron metabolism and the erythron in major depression: further evidence for a chronic inflammatory process. **J Affect Disord**. Belgium. v. 9, n. 40, (1-2), p. 23-33, Sep. (1996a).

MAES, M.; BOSMANS, E.; JONGH, R. de.; KENIS, G.; VANDOOOLAEGHE, E.; NEELS, H. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. **Cytokine**, v. 9, n. 11, p. 853-8, nov. 1997.

MAES, M.; BOSMANS, E.; SCHARPE, S.; HENDRIKS, D.; COOREMANS, W.; NEELS, H.; DE MEYER, F.; D'HONDT, P.; PEETERS, D. Components of biological variation in serum soluble transferrin receptor: relationships to serum iron, transferrin and ferritin

concentrations, and immune and haematological variables. **Scand J Clin Lab Invest**, Cleveland, v. 57, n. 1. p. 31-41, Feb. (1997a).

MAES, M.; VANDOOOLAEGHE, E.; NEELS, H.; DEMEDTS, P.; WAUTERS, A.; MELTZER, H. Y.; ALTAMURA, C.; DESNYDER, R. Lower serum zinc in major depression is a sensitive marker of treatment resistance and of the immune/inflammatory response in that illness. **Biol Psychiatry**, Belgium, v. 42, n. 5, p. 349-58, Sep, (1997b).

MAES, M.; DE VOS, N.; DEMEDTS, P.; WAUTERS, A.; NEELS, H. Lower serum zinc in major depression in relation to changes in serum acute phase proteins. **J Affect Disord**, Belgium, v. 56, n. 2-3, p. 189-94, Dec, 1999.

MANUAL DOS CENTROS DE REFERÊNCIA DE IMUBIOLÓGICOS ESPECIAIS, Ministério da Saúde, Brasília, 2001. Disponível em: <<http://www.celuloseonline.com.br/imagembank/Docs/DocBank/ss/ss041.pdf>> Acesso em: 22 Jun. 2005.

MANUAL MERCK: Seção 14 – Distúrbios do Sangue, Capítulo 152 – Biologia do Sangue. Disponível em: <http://www.msd-brazil.com/msd43/m_manual/mm_sec14_152.htm> Acesso em: 14 de Jul 2005).

MARAZZITI, D.; AMBROGI, F.; VANACORE, R.; MIGNANI, V.; SAVINO, M.; PALEGO, L.; CASSANO, G. B.; AKISKAL, H. S. Immune cell imbalance in major depressive and panic disorders. **Neuropsychobiology**, Italy, v. 26, n. 1-2, p. 23-6, 1992.

MARSHALL, W. J. Plasma Proteins. In: _____. **CLINICAL CHEMISTRY**. 3. ed. London: Mosby, 1995. p. 203-6.

MAYER, P.; VALENT, P.; SCHMIDT, G.; LIEHL, E.; BETTELHEIM, P. The in vivo effects of recombinant human interleukin-3: demonstration of basophil differentiation factor, histamine-producing activity, and priming of GM-CSF-responsive progenitors in nonhuman primates **Blood**, v. 74, p. 613 – 621, Aug, 1989.

MELTZER, H.Y.; KOLAKOWSKA, T.; FANG, V. S.; FOGG, L.; ROBERTSON, A.; LEWINE, R.; STRAHILEVITZ, M.; BUSCH, D. Growth hormone and prolactin response to apomorphine in schizophrenia and the major affective disorders. Relation to duration of illness and depressive symptoms. **Arch Gen Psychiatry**, v. 41, n. 5, p. 512-9, May. 1984.

MOELLER, O.; HETZEL, G.; MICHAEL, N.; ROTHERMUNDT, M.; AROLT, V.; ERFURTH, A. Basal prolactin values correlate with response to reboxetine treatment in major depression, but not with response to citalopram. **Neuropsychobiology**, Germany, v. 51, n. 2, p. 67-71, Feb.2005.

MORENO, R. A.; MACEDO-SOARES, M. B. de. Neuroquímica das depressões. **J Bras Psiqui**, São Paulo, v. 40, supl. 1, p. 15S-20S, 1991.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H. Escalas de Avaliação para Depressão de Hamilton (HAM-D) e Montgomery-Asberg (MADRS). In: GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. H. S. G.; ZUARDI, A. W. **ESCALAS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA EM PSIQUIATRIA E PSICOFARMACOLOGIA**. São Paulo: Lemos, 1999. p. 71-2, 79-84.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H. DEPRESSÃO. Escalas de depressão de Montgomery & Åsberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). Disponível em: <<http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/r255/depre255d.htm#Anexo%201>> Acesso em: 14 Jan . 2004.

MOTTA, V. T.; WAGNER, M. B. O Teste da Hipótese. In: _____. **BIOESTATÍSTICA**. São Paulo: Educs-Robe Editorial, 2003. p. 79-82.

NAOUM, P. C.; CERON, C. R.; DOMINGOS, C. R. B. Proteínas Plasmáticas. In: _____. **ELETROFORESE: Técnicas e Diagnósticos**. 2. ed. São Paulo: Livraria Santos Editora, 1999. p. 31-34.

NICHOLAS, L.; DAWKINS, K.; GOLDEN, R. N. Psychoneuroendocrinology of depression. Prolactin. **Psychiatr Clin North Am**, USA, v. 21, n. 2, p. 341-58, Jun. 1998.

NEUROIMMUNE NETWORK, 2002. Horst Ibelgaufts' COPE: Cytokines Online Pathfinder Encyclopaedia. Disponível em: <<http://www.copewithcytokines.de/cope.cgh?6975>>. Acesso em: 06 fev. 2005.

NUNES, S. O. V.; REICHE, E.M.V.; MORIMOTO, H. K.; MATSUO,T.; ITANO,E. N.; XAVIER, E. C. D.; YAMASHITA, C. M.; VIEIRA, V. R.; MENOLI, A .V.; SILVA, S. S.; COSTA, F.B.; REICHE, F.V.; SILVA, F. L. V.; KAMINAMI, M. S. Imune and hormonal activity in adults suffering from depression. **Braz J Med Biol Res**. v. 35, n. 5, p. 581-7, may. 2002.

OLIVEIRA, S. H. P.; TAUB, D. D.; NAGEL, J.; SMITH, R.; HOGABOAM, C. M.; BERLIN, A.; LUKACS, N. W. Stem cell factor induces eosinophil activation and degranulation: mediator release and gene array analysis. **Blood**, v. 100, p. 4291-4297, Dec, 2002.

OLUSI, S. O.; FIDO, A. A. Serum lipid concentrations in patients with major depressive disorder. **Biol Psychiatry**, Kuwait, v. 40, n. 11, p. 1128-31, Dec, 1996.

PALUCHA, U. M.; PILC, U. M. The involvement of glutamate in the pathophysiology of depression. **Droguę Notćias Perspect**, Poland, v. 18, n. 4, p. 262-8, May. 2005.

PAPESCHI, R.; McCLURE, D. J. Homovanillic and 5-Hydroxyindoleacetic Acid in Cerebrospinal Fluid of Depressed Patients. **Arch Gen Psychiat**, Montreal, v. 25, n. 4, p. 354-8, Oct. 1971.

PARIANTE, C. M.; CARPINIELLO, B.; ORRU, M. G.; SITZIA, R.; PIRAS, A.; FARCI, A. M.; DEL GIACCO, G. S.; PILUDU, G.; MILLER, A. H. Chronic caregiving stress alters peripheral blood immune parameters: the role of age and severity of stress. **Psychother Psychosom**, Switzerland, v. 66, n. 4, p. 199-207, 1997.

PICHOT, W.; HANSENNE, M.; GONZALEZ MORENO, A.; ANSSEAU, M. Growth hormone response to apomorphine in panic disorder: comparison with major depression and normal controls. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, Belgium, v. 245, n. 6, p. 306-8, 1995.

POST, R. M.; GORDON, E. K.; GOODWIN, F. K.; BUNNEY JUNIOR, W. E. Central Norepinephrine Metabolism in Affective Illness: MHPG in the Cerebrospinal Fluid. **Science**, v. 179, p. 1002-3, Mar. 1973.

PÓVOA, H. **O CÉREBRO DESCONHECIDO**: Como o sistema digestivo afeta nossas emoções, regula nossa imunidade e funciona como um órgão inteligente. Rio de Janeiro: Objetiva, 2002. p. 25-35, 90.

PSIQUIATRIA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - ESCALAS. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/psiq/hamans.html>> Acesso em: 15 Jan. 2004.

RABE-JABLONSKA, J.; POPRAWSKA, I. Levels of serum total cholesterol and LDL-cholesterol in patients with major depression in acute period and remission. **Med Sci Monit**, Poland, v. 6, n. 3, p. 539-47, May-Jun, 2000.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. Transmissão noradrenérgica. In: _____. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 405, 409.

RAO, M. L.; RUHRMANN, S.; RETEY, B.; LIAPPIS, N.; FUGER, J.; KRAEMER, M.; KASPER, S.; MOLLER, H. J. Low plasma thyroid indices of depressed patients are attenuated by antidepressant drugs and influence treatment outcome. **Pharmacopsychiatry**, Germany, v. 29, n. 5, p. 180-6, Sep. 1996.

RAVEL, R. **LABORATÓRIO CLÍNICO**: Aplicações Clínicas dos Dados Laboratoriais. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. p. 22-23, 529.

RIBEIRO, S. J.; TEIXEIRA, R. M.; CALIXTO, J. B.; DE LIMA, T. C. M. Tachykinin NK3 receptor involvement in the modulation of experimental anxiety in mice. **Neuropeptides**, v. 33, p. 181-188, 1999.

RUDORFER, M. V.; ROSS, R. J.; LINNOILA, M.; SHERER, M. A.; POTTER, W. Z. Exaggerated orthostatic responsivity of plasma norepinephrine in depression. **Arch Gen Psychiatry**, v. 42, n. 12, p. 1186-92, Dec. 1985.

SANDSTEAD, H. H. Zinc deficiency and development publicado na "International Zinc Association", de Bruxelas, Bélgica. Disponível em: <<http://www.zincworld.org>> Acesso em: 15 de Jul. 2005.

SCHIEPERS, O. J.; WICHERS, M. C.; MAES, M. Cytokines and major depression. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psiquiatria**, The Netherlands, v. 29, n. 2, p. 201-17, Feb. 2005. Epub 2005 Jan 25. Erratum em: **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psiquiatria**, v. 29, n. 4, p. 637-8, May. 2005.

SCHILDKRAUT, J. J. The Catecholamine hypothesis of Affective Disorders: A Review of Supporting Evidence. **Am J Psychiatry**, v. 122, p. 509-22, Nov. 1965.

SCHLATTER, J.; ORTUÑO, F.; CERVERA-ENGUIG, S. Monocytic parameters in patients with dysthymia versus major depression. **Journal of Affective Disorders** 1, p. 000-000, Jul. 2002.

SEIDEL, A.; AROLT, V.; HUNSTIGER, M.; RINK, L.; BEHNISCH, A.; KIRCHNER, H. Major depressive disorder is associated with elevated monocyte counts. **Acta Psychiatr Scand**, Germany, V. 94, N. 3, P. 198-204, Sep, 1996.

SHIMIZU, E.; HASHIMOTO, K.; OKAMURA, N.; KOIKE, K.; KOMATSU, N.; KUMAKIRI, C.; NAKAZATO, M.; WATANABE, H.; SHINODA, N.; OKADA, S.; IYO, M. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. **Psiquiatria de Biol**, Japan, v. 54, n. 1, p. 70-5, Jul. 2003.

SHIN- SHIAH, I.; KO, H-C.; LEE, J-F.; LU, R-B. Platelet 5-HT and plasma MHPG levels in patients with bipolar I and bipolar II depressions and normal controls. **Journal of Affective Disorders**, v. 52, p. 101-10, 1999.

SIEKMANN, L.; BREUER, H. Determination of Cortisol in Human Plasma by Isotope Dilution Mass Spectrometry. **J Clin Chem Clin Biochem**, v. 20, p. 883-92, 1982.

SIEVER, L. J.; UHDE, T. W. New studies and perspectives on the noradrenergic receptor system in depression: effects of the alpha 2-adrenergic agonist clonidine. **Biol Psychiatry**, v. 19, n. 2, p. 131-56, 1984.

SLOANE, D. E.; TEDLA, N.; AWONIYI, M.; MACGLASHAN, D. W.; BORGES JUNIOR, L.; AUSTEN, K. F.; ARM, J. P. Leukocyte immunoglobulin-like receptors: novel innate receptors for human basophil activation and inhibition. **Blood**, v. 104, p. 2832 – 2839, Nov, 2004.

SONG, C.; DINAN, T.; LEONARD, B. E. Changes in immunoglobulin, complement and acute phase protein levels in the depressed patients and normal controls. **J Affect Disord**, Ireland, v. 30, n. 4, p. 283-8, Apr, 1994.

STAHAL, S. M. Depressão e Transtornos Bipolares. In: _____. **Psicofarmacologia – depressão e transtornos bipolares**. Rio de Janeiro: MEDSI Editora Médica e Científica Ltda, 2003. p.1-62.

STOCKINGER, H.; VALENT, P.; MAJDIC, O.; BETTELHEIM, P.; KNAPP, W. Human blood basophils synthesize interleukin-2 binding sites. **Blood**, Áustria, v. 75,n.9,p.1820-6,May,1990.

STRASINGER, S. K. Função e Doenças Renais. In: _____. **UROANÁLISE** e fluídos biológicos. 2. ed. São Paulo: Editorial Médica Panamericana,1991. p. 21-23.

STRICKLAND, P. L.; DEAKIN, J. F.; PERCIVAL, C.; DIXON, J.; GATER, R. A.; GOLDBERG, D. P. Bio-social origins of depression in the community. Interactions between social adversity, cortisol and serotonin neurotransmission. **Br J Psychiatry**. v. 180, p. 168-73, Feb. 2002.

SWARTZ, C. M. Albumin decrement in depression and cholesterol decrement in mania. **J Affect Disord**, Chicago, v. 19, n. 3, p. 173-6, Jul, 1990.

TEIXEIRA, R. M.; SANTOS, A. R. S.; RIBEIRO, S. J.; CALIXTO, J. B.; RAE G. A e DE LIMA, T. C. M. Effects of central administration of tachykinin receptor agonists and antagonists on plus-maze behavior in mice. **European J. Pharmacol**, v. 311, p. 7-14, 1996.

THE MERCK MANUAL OF DIAGNOSIS AND THERAPY. Disponível em: <<http://www.merck.com/mrkshared/mmanual/section12/chapter146/146a.jsp>> Acesso em: 20 Jun. 2005.

TIETZ, N. W. **CLINICAL GUIDE TO LABORATORY TESTS**. 3. ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1995. p. 376.

TIMONEN, M.; JOKELAINEN, J.; SILVENNOINEN-KASSINEN, S.; HERVA, A.; ZITTING, P.; XU, B.; PELTOLA, O.; RASANEN, P. Association between skin test diagnosed atopy and professionally diagnosed depression: a Northern Finland 1966 Birth Cohort study. **Biol Psychiatry**, Finland, v. 52, n. 4, p. 349-55, Aug, 2002.

VALDIVIESO, S.; DUVAL, F.; MOKRANI, M-C.; SCHALTENBRAND, N.; CASTRO, J. O.; CROCQ, M-A.; MACHER, J-P. Growth hormone response to clonidine and the cortisol response to dexamethasone in depressive patients. **Psychiatry Res**, v. 28, n. 60 (1), p. 23-32, 1996.

VAN HUNSEL, F.; WAUTERS, A.; VANDOOOLAEGHE, E.; NEELS, H.; DEMEDTS, P.; MAES, M. Lower total serum protein, albumin, and beta- and gamma-globulin in major

and treatment-resistant depression: effects of antidepressant treatments. **Psychiatry Res**, Belgium, v. 65, n. 3, p. 159-69, Dec, 1996.

VAN HUNSEL, F.; VAN GASTEL, A.; NEELS, H.; WAUTERS, A.; DEMEDTS, P.; BRUYLAND, K.; DEMEESTER, I.; SCHARPE, S.; JANCA, A.; SONG, C.; MAES, M. The influence of psychological stress on total serum protein and patterns obtained in serum protein electrophoresis. **Psychol Med**, Belgium, v. 28, n. 2, p. 301-9, Mar, 1998.

WEST, D.V.; MAES, M. Activation of the inflammatory response system: A new look at the etiopathogenesis of major depression. **Neuroendocrinology Letters**, v. 20, p. 11-17, 1999.

WILK, S.; DAVIS, K. L.; THACKER, S. B. Determination of 3-Methoxy-4-hydroxyphenylethylene Glycol (MHPG) in Cerebrospinal Fluid. **Analytical Biochemistry**, New York, v. 39, p. 498-504, 1971.

WILLIAMS, J. A. A structured interview guide for the Hamilton depression rating scale. **Arch Gen Psychiatry**, v. 45, p. 742-3, 1988.

ANEXO 1 - ESCALA DE HAMILTON 24 ITENS (HAM-D 24)

1. HUMOR DEPRIMIDO (0-4)

- 0 = ausente
 1 = sentimentos relatados se perguntados
 2 = sentimentos relatados espontaneamente com palavras
 3 = comunicação não verbalmente
 4 = comunica verbal e não verbalmente

2. SENTIMENTOS DE CULPA (0-4)

- 0 = ausente 1 = auto-recriminação- acha que decepcionou outras pessoas 2 = idéias de culpa ou ruminação de erros no passado
 3 = acha que a doença atual é uma punição: delírios de culpa 4 = ouve vozes, tem alucinações

3. SUICÍDIO (0-4)

- 0 = ausente 1 = acha que não vale a pena viver 2 = deseja estar morto ou pensa em possível morte para si 3 = idéias ou atitudes suicidas 4 = tentativas de suicídio

4. INSONIA INICIAL (0-2)

- 0 = sem dificuldade para iniciar o sono 1 = de vez em quando 2 = freqüente

HIPERSÔNIA DE DORMIR MAIS CEDO (0-2)

- 0 = Não 1 = Leve, Infrequente menos que 1 hora 2 = Óbvia definida
 [Chave = Tem ido se deitar mais cedo que o habitual ? Dorme mais ?]

5. INSONIA INTERMEDIARIA (0-2)

- 0 = sem dificuldade 1 = agitação e perturbação 2 = acorda durante a noite

6. INSONIA TARDIA (0-2)

- 0 = sem dificuldade 1 = acorda durante a madrugada mas volta a dormir 2 = não consegue voltar a dormir

HIPERSONIA-ACORDAR MAIS TARDE (0-2)

- 0 = Não 1 = Leve (Menos que 1 hora)
 2 = Obvia (Mais que 1 hora)

HIPERSONIA-COCHILOS

- 0 = Não 1 = Leve - Menos de 30 ou sonolência diurna
 2 = Obvio - Mais de 30 min na maioria dos dias

7. TRABALHO E ATIVIDADES (0-4)

- 0 = sem dificuldades 1 = pensamentos de incapacidade
 2 = perda de interesse nas atividade
 3 = diminuição do tempo gasto em atividades
 4 = parou de trabalhar devido a doença

8. RETARDO (0-4)

- 0 = fala e pensamento normais
 1 = lentificação discreta (demora para pensar e para falar; expressão fixa)
 2 = lentificação óbvia (demora para responder e sem vontade; poucos gestos, voz monotona)
 3 = entrevista difícil (prolongamento da entrevista pela lentidão; marcha lenta, afeto embotado)
 4 = estupor completo (quase mudo, postura e marcha muito retardados, travado)

9. AGITAÇÃO (0-4)

- 0 = nenhuma
 1 = inquietação
 2 = mexe a mãos e cabelos
 3 = movimenta-se e não consegue ficar sentado durante a entrevista
 4 = retorce as mãos, rói as unhas, morde os lábios e puxa os cabelos

10. ANSIEDADE PSÍQUICA (0-4)

- 0 = sem dificuldade
 1 = tensão e irritabilidade subjetivas
 2 = preocupa-se com trivialidades
 3 = atitude apreensiva aparente no rosto e na fala
 4 = paciente expressa medo sem ser perguntado

11. ANSIEDADE SOMÁTICA = (0-4)

- 0 = ausente 1 = duvidosa ou trivial, sintomas menores relatados quando questionados
 2 = leve, paciente descreve espontaneamente. sintomas não incapacitantes
 3 = moderada, mais que dois sintomas e com freqüência
 4 = grave, numerosos sintomas persistentes e incapacidades na maior parte do tempo ou ataques de pânico quase que diariamente
 [avaliar os sintomas: boca seca, indigestão, diarreia, palpitações, cefaléias, suspiros, sudorese]

12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS - APETITE (0-2) =

0 = nada

1 = perda de apetite, mas come sem necessidade de insistência

2 = dificuldade de comer se não insistir

25. AUMENTO DE APETITE (0-2)

0 = Ausente

1 = Mínimo Leve

2 = Definido Acentuado

13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL (0-2)=

0 = nenhum

1 = peso nas costas e na cabeça e dores musculares e perda de energia e cansaço

2 = qualquer sintoma bem caracterizado e nítido

14. SINTOMAS GENITAIS (0-2)=

0 = nada 1 = leves ou infreqüentes (perda de libido e desempenho sexual prejudicado) 2 = óbvio e graves (perda completa do interesse sexual)

15. HIPOCONDRIA =

0 = nada 1 = aumentada a auto-observação 2 = preocupação com a saúde

3 = queixas freqüentes, pedidos de ajuda 4 = delírios hipocondríacos

16. PERDA DE PESO (0-2) =

0 = nenhuma (menos que meio kg/semana)

1 = provável emagrecimento (mais que meio kg/semana)

2 = perda indubitável (mais que 1 kg/semana)

26. GANHO DE PESO (0-2)

0 = nada

1 = duvidoso (menos de 1/2)

2 = definido (mais que 1/2)

17. CONSCIÊNCIA DA DOENÇA (0-2)

0 = reconhece estar deprimido

1 = reconhece doença, mas atribui a má alimentação, stress, etc

2 = nega estar doente

18. VARIAÇÃO DIURNA (0-2)

0 = nenhuma 1 = pior pela manhã/ ou pela tarde leve 2 = pior pela manhã/ ou pela tarde, grave

19. DESPERSONALIZAÇÃO E DESREALIZAÇÃO (0-4)

0 = nada 1 = leve 2 = moderada 3 = grave 4 = incapacitante

[sensação de que tudo é irreal, estar num sonho, separado do contato das outras pessoas de modo estranho, idéias niilistas]

20. SINTOMAS PARANÓIDES (0-3)

0 = nenhum 1 = desconfiado

2 = idéias de referência (ex. alguém quer te matar) 3 = delírios de referência ou perseguição

[perguntar: tem alguém que quer te prejudicar ou te machucar ?]

21. SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS (0-2)

0 = nenhum 1 = leve 2 = grave

[perguntar: você faz alguma coisa varias vezes, como verificar portas, gás, etc. pensamentos sem sentido repetitivos]

22. DESAMPARO (0-4)

0 = nenhum

1 = subjetivos extraídos pela entrevista (relata dificuldades ao ser perguntado)

2 = relata espontaneamente desamparo (dificuldades de vestir-se, banhar-se, comer, coisas que fazia antes normalmente)

3 = necessita de insistência, orientação e reassuramento para completar tarefas

4 = requer assistência para higiene pessoal, comer, etc.

23. DESESPERANÇA (0-4)

0 = ok

1 = duvida intermitente de que as coisas vão melhorar

2 = consistentemente desesperançado

3 = expressa sentimentos de desencorajamento, desespero e pessimismo

4 = espontânea e inapropriadamente persevera "nunca vou melhorar" ou equivalente

[pergunta: você tem esperança de que vai melhorar? ou você sente-se desencorajado, pessimista quanto ao futuro ?]

24. BAIXA AUTO ESTIMA (0-4)

0 = não

1 = sentimentos de inutilidade (frente a pergunta)

2 = espontaneamente relata inutilidade 3 = grau mais acentuado

4 = delírios de inutilidade

[pergunta: você sente-se inútil, ruim ou inferior? tem sentimentos ruins sobre você?]

ANEXO 2 – ESCALA DE HAMILTON ANSIEDADE (HAM-A)

0= AUSENCIA; 1 = INTENSIDADE LIGEIRA; 2 = INTENSIDADE MÉDIA; 3 = INTENSIDADE FORTE; 4 = INTENSIDADE FORTE (INCAPACITANTE)

1. HUMOR ANSIOSO (0 A 4 PONTOS)

INQUIETUDE, TEMOR DO PIOR, APREENSÃO QUANTO AO FUTURO OU PRESENTE; IRRITABILIDADE

2. TENSÃO (0 A 4 PONTOS)

SENSAÇÃO DE TENSÃO, FATIGABILIDADE, TREMORES, CHORO FÁCIL, INCAPACIDADE DE RELAXAR, AGITAÇÃO, REAÇÕES DE SOBRESSALTO.

3. MEDO (0 A 4 PONTOS)

DE ESCURO, DE DESCONHECIDO, DE MULTIDÃO, DE SER ABANDONADO, DE ANIMAIS GRANDES; DE TRANSITO

4. INSÔNIA (0 A 4 PONTOS)

(DIFICULDADE DE ADORMECER, SONHOS PENOSOS, SONO INTERROMPIDO, SONO INSATISFATÓRIO, FADIGA AO ACORDAR, PESADELOS, TERRORES NOTURNOS

5. DIFICULDADES INTELECTUAIS (0 A 4 PONTOS)

(DIFICULDADES DE CONCENTRAÇÃO, DISTÚRBIOS DE MEMÓRIA)

6. HUMOR DEPRESSIVO (0 A 4 PONTOS)

PERDA DE INTERESSE, HUMOR VARIÁVEL, INDIFERENÇA ÀS ATIVIDADES DE ROTINA, DESPERTAR PRECOCE, DEPRESSÃO

7. SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (MUSCULARES) (0-4 PONTOS)

(DORES E LASSIDÃO MUSCULAR, RIGIDEZ MUSCULAR, MIOCLONIAS, RANGER DE DENTES, VOZ INSEGURA

8. SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (SENSORIAIS) (0-4 PONTOS)

VISÃO TURVA, ONDAS DE CALOR OU FRIO, SENSÇÃO DE FRAQUEZA, SENSÇÃO DE PICADA, ZUMBIDOS

9. SINTOMAS CARDIOVASCULARES (0-4 PONTOS)

TAQUICARDIA, PALPITAÇÕES, DORES PRÉ-CORDIAIS, BATIDAS, PULSAÇÕES ARTERIAIS, SENSÇÃO DE DESMAIO

10. SINTOMAS RESPIRATÓRIOS (0-4 PONTOS)

SENSÇÃO DE OPRESSÃO, DISPNEIA, CONSTRIÇÃO TORÁCICA, SUSPIRO, BOLO FARÍNGEO

11. SINTOMAS GASTROINTESTINAIS (0-4 PONTOS)

DIFICULDADE DE ENGOLIR, AEROFAGIA, DISPEPSIA, DOR PRÉ OU PÓS-PRANDIAL, QUEIMAÇÃO, EMPANZINAMENTO, NÁUSEAS, VÔMITOS, CÓLICAS, DIARRÉIAS, CONSTIPAÇÃO, PERDA DE PESO;

12. SINTOMAS GÊNITO-URINÁRIOS (0-4 PONTOS)

MICÇÕES FREQUENTES, URGÊNCIA DE MICÇÃO, FRIGIDEZ, AMENORRÉIA, EJACULAÇÃO PRECOCE, AUSÊNCIA DE EREÇÃO, IMPOTÊNCIA

13. SINTOMAS DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO (0-4 PONTOS)

SECURA DA BOCA, RUBORIZAÇÃO, PALIDEZ, TENDÊNCIA À SUDAÇÃO, VERTIGENS, CEFALÉIA DE TENSÃO

14. COMPORTAMENTO NA ENTREVISTA (0-4 PONTOS)

GERAL: TENSO, POUCO À VONTADE, AGITAÇÃO DAS MÃOS, DOS DEDOS, TIQUES, INQUIETAÇÃO, RESPIRAÇÃO SUSPIROSA. FISIOLÓGICA: ERUCTAÇÕES, TAQUICARDIA EM REPOUSO, RITMO RESPIRATÓRIO > 20/MIN

ANEXO 3 - MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

1. ORIENTAÇÃO TEMPORAL (0 A 5 PONTOS)

DIA DA SEMANA

DIA

MES

ANO

HORA APROXIMADA

2. ORIENTAÇÃO ESPACIAL (0 A 5 PONTOS)

LOCAL ESPECÍFICO (APOSENTO OU SETOR)

INSTITUIÇÃO (HOSPITAL, RESIDÊNCIA, CLÍNICA)

BAIRRO OU RUA PROXIMA

CIDADE

ESTADO

3. MEMÓRIA IMEDIATA (0 A 3 PONTOS)

(REPETIR 3 PALAVRAS: VASO, CARRO, TIJOLO)

4. ATENÇÃO E CÁLCULO (0 A 5 PONTOS)

100 - 7 (93) =

93 - 7 (86) =

86 - 7 (79) =

79 - 7 (72) =

72 - 7 (65) =

5. OU (PARA NÍVEL BAIXO DE ESCOLARIDADE) SOLETRAR DO FIM PARA O INÍCIO UMA PALAVRA DE 5 LETRAS:

MUNDO (odnum) = (0- 5 PONTOS)

6. EVOCAÇÃO (0-3 PONTOS)

(RECORDAR AS 3 PALAVRAS: VASO, CARRO, TIJOLO)

7. LINGUAGEM (0- 2 PONTOS)

(MOSTRAR UMA CANETA E PERGUNTAR O NOME DO OBJETO, EM SEGUIDA MOSTRAR UM RELÓGIO DE PULSO E PERGUNTAR O NOME DO OBJETO-2 PONTOS)

8. REPETIR NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ (1 PONTO)

9. COMANDO: PEGUE ESTE PAPEL COM A MÃO DIREITA, DOBRE-O AO MEIO E COLOQUE-O NO CHÃO (0-1 PONTO)

10. LER E OBEDECER: FECHER OS OLHOS (0-1 PONTO)

(O COMANDO É UM PAPEL COM A FRASE ESCRITA EM LETRAS GRANDES. PEDIR AO PACIENTE QUE LEIA E OBEDEÇA O COMANDO)

11. ESCREVER UMA FRASE (0-1 PONTO)

(DEVERÁ ESCREVER UMA FRASE COM LÓGICA - INÍCIO, MEIO E FIM)

12. COPIAR UM DESENHO (0-1 PONTO)

(MOSTRAR DUAS FIGURAS GEOMÉTRICAS ENCAIXADAS PARA QUE SEJA COPIADA)



ANEXO 4 - VALORES DE REFERÊNCIA (NORMAIS) DE ACORDO COM OS MÉTODOS UTILIZADOS

ANÁLISE	VALORES DE REFERÊNCIA	UNIDADE
VOL. GLOB. MÉDIO	80 a 100	fl
HEM. GLOB. MÉDIA	26 a 34	pg
CONC. H. GLOB. MÉDIA	32 a 36	g/dl
LEUCÓCITOS	3.800 a 11.000	mm ³
PLAQUETAS	150.000 a 440.000	p/mm ³
CLFL	110 a 370	μg/dl
CLFT	228 a 428	μg/dl
ÍNDICE DE SATURAÇÃO	20 a 50	%
TRANSFERRINA	160 a 356	mg/dl
IMUNOGLOBULINA G	694 a 1618	mg/dl
IMUNOGLOBULINA M	60 a 263	mg/dl
IMUNOGLOBULINA A	85 a 490	mg/dl
IMUNOGLOBULINA E	Até 100	UI/ml
ALFA 1 ANTITRIPSINA	140 a 320	mg/dl
PROTEÍNAS TOTAIS	6.4 a 8.3	g/dl
RELAÇÃO A/G	1.0 a 3.0	Sem unidade
TSH	0.350 a 5.500	μUI/ml
CORTISOL	6.2 a 19.4	μg/dl
CORTISOL URINÁRIO	36-137	μg/24h
TRIGLICERÍDEOS	Abaixo de 190	mg/dl
HDL-COLESTEROL	Acima de 40	mg/dl
COLESTEROL TOTAL	Nível ideal: Abaixo de 200	mg/dl
	Nível limite: 200 a 239	mg/dl
	Col. Elevado: acima de 240	mg/dl
LDL-COLESTEROL	Até 150	mg/dl
	Ótimo: < 100	mg/dl
	Próximo a ótimo: 100-129	mg/dl
	Levemente alto: 130-159	mg/dl
	Alto: 160-189	mg/dl
	Muito alto: > 190	mg/dl

ANEXO 5 - VALORES DE REFERÊNCIA (NORMAIS) PARA HOMENS E MULHERES DE ACORDO COM OS MÉTODOS UTILIZADOS

ANÁLISE	VR: MULHERES	VR: HOMENS	UNIDADE
CREATININA	0.5 a 0.9	0.7 a 1.2	mg/dl
HEMÁCIAS	4.00 a 5.20	4.5 a 6.00	Milhões/mm ³
HEMOGLOBINA	12.0 a 16.0	13.0 a 18.0	g/dl
HEMATÓCRITO	37.0 a 47.0	40.0 a 52.0	%
FERRO SÉRICO	37 a 145	59 a 158	μg/dl
α1GLICOP. ÁCIDA	40 a 120	50 a 130	mg/dl
PROLACTINA	2.8 a 29.2	2.1 a 17.7	ng/ml
FERRITINA	10 a 291	22 a 322	ng/ml
CREAT. URINÁRIA	30 a 220	40 a 260	mg/dl
RELAÇÃO COL/HDL	4.44	4.97	Sem unidade
RELAÇÃO LDL/HDL	3.22	3.55	Sem unidade

ANEXO 6 - VALORES DE REFERÊNCIA (NORMAIS) DE VALORES ABSOLUTOS E PERCENTUAIS DE ACORDO COM OS MÉTODOS UTILIZADOS

ANÁLISE	V. ABSOLUTOS	V. PERCENTUAIS	UNIDADE
ALBUMINA	3.40 a 4.80	50.0 a 68.0	g/dl e %
ALFA 1	0.20 a 0.50	3.0 a 6.0	g/dl e %
ALFA 2	0.40 a .083	6.0 a 10.0	g/dl e %
BETA	0.66 a 1.08	10.0 a 13.0	g/dl e %
GAMA	0.86 a 1.82	13.0 a 22.0	g/dl e %
SEGMENTADOS	1.800 a 7.700	45.5 a 74	mm ³ e %
LINFÓCITOS	1.000 a 4.800	22.3 a 49.9	mm ³ e %
MONÓCITOS	180 a 950	0.7 a 7.5	mm ³ e %
EOSINÓFILOS	45 a 330	0.5 a 4	mm ³ e %
BASÓFILOS	0 a 100	0 a 2	mm ³ e %
RETICULÓCITOS	18.000 a 158.000	0.8 a 2.5	mm ³ e %

ANEXO 7 – DADOS COMPLEMENTARES DAS TABELAS**TABELA 1.1.1 – ANÁLISE INTERGRUPO DO SEXO**

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	37.0000			37.0000
Mínimo	1.0000			1.0000
25%	1.0000			1.0000
Mediana	1.0000			1.0000
75%	1.0000			1.0000
Máximo	2.0000			2.0000
Moda	1.0000			1.0000
Variação	S	Gl	M	F
Inter	0,0920	1	0,0920	0,5759
Intra	9,5854	60	0,1598	
Total	9,6774	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.6958			gl=1	Valor P = 0.4042
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 0.5799			grau de liberdade =1;	valor P = 0.4463

TABELA 1.1.2 - ANÁLISE INTERGRUPO DA IDADE

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	1123,0000			1009,0000
Mínimo	20,0000			22,0000
25%	27,0000			26,0000
Mediana	34.0000			32.0000
75%	44.0000			41.0000
Máximo	47.0000			50.0000
Moda	26.0000			26.0000
Variação	S	Gl	M	F
Inter	33,0243	1	33,0243	0,4557
Intra	4347,6854	60	72,4614	
Total	4380,7097	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.0447			gl=1	Valor P = 0.8326
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 0.6359			grau de liberdade =1;	Valor P = 0.4252

TABELA 1.1.3 - ANÁLISE INTERGRUPO DO ESTADO MENTAL

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	807,0000		791,0000	
Mínimo	20,0000		23,0000	
25%	24,0000		26,0000	
75%	27,0000		27,0000	
Máximo	28,0000		28,0000	
Moda	27,0000		27,0000	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	20,4033	1	20,4033	6,7847
Intra	180,4354	60	3,0073	
Total	200,8387	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 16.6392 gl=1 Valor P < 0.0001				
Teste ANOVA t = 2,6047 Valor P = 0.0116				

TABELA 1.2.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DA INTENSIDADE DA DEPRESSÃO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	1245,0000		68,0000	
Mínimo	24,0000		0,0000	
25%	33,0000		1,0000	
75%	45,0000		4,0000	
Máximo	55,0000		4,0000	
Moda	31,0000		1,0000	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	20786,4630	1	20786,4630	661,7836
Intra	1884,5854	60	31,4098	
Total	22671,0484	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 63,5463 gl=1 Valor P < 0.0000				
Teste ANOVA t = 25,7252 Valor P < 0.0000				

TABELA 1.2.2 - ANÁLISE INTERGRUPO DA INTENSIDADE DA ANSIEDADE

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	1119,0000		173,0000	
Mínimo	16,0000		1,0000	
25%	30,5000		3,0000	
75%	40,0000		6,0000	
Máximo	52,0000		30,0000	
Moda	36,0000		4,0000	
Variação	S	GI	M	F
Inter	13204,0517	1	13204,0517	282,1042
Intra	2808,3354	60	46,8056	
Total	16012,3871	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 4.7041 gl=1 Valor P = 0.0301				
Teste ANOVA t = 16.7960 Valor P < 0.0000				

TABELA 2.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DO PESO E DA ALTURA

	PESO (KG) GRUPO DM	PESO (KG) GRUPO CON	ALTURA (CM) SUBGRUPO FEM DM	ALTURA (CM) SUBGRUPO FEM CON
Mínimo	50,0000	48,0000	145,0000	153,0000
25%	55,5000	54,0000	154,0000	158,0000
Mediana	62,0000	61,5000	158,0000	162,0000
75%	71,5000	66,0000	160,0000	168,0000
Máximo	98,0000	87,0000	170,0000	174,0000
Moda	61,0000	50,0000	160,0000	160,0000
Variação peso altura	S	GI	M	F
Inter	253,45 203,71	1 1	253,45 203,71	2,14 6,02
Intra	1622,78 7078,74		117,97 33,80	
Total	1826,50 7332,19			
Teste de Kruskal-Wallis	H=1.4540 H=4.6634	Valor P =	0.2279 0.0308	GL = 1 1
Teste qui quadrado de Bartlett's =	1.2371 0.0071	Valor P =	0.2660 0.9329	GL = 1 1

TABELA 3.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE PROTEÍNAS TOTAIS

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	236.7000		222.9000	
Mínimo	6.3000		6.5000	
25%	7.1000		7.1000	
Mediana	7.3000		7.5000	
75%	7.6500		7.7000	
Máximo	8.5000		8.8000	
Moda	7.2000		7.4000	
Varição	S	Gl	M	F
Inter	0.0170	1	0.0170	0.0666
Intra	15.3127	60	0.2552	
Total	15.3297	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.1815		gl=1	Valor P = 0.6701	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 0.4502		grau de liberdade =1;	Valor P = 0.5022	

TABELA 3.2 - ANÁLISE INTERGRUPO DA ALBUMINEMIA EM g/dl

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	135.0000		135.0000	
Mínimo	3.2000		3.3000	
25%	4.0000		4.3000	
Mediana	4.2500		4.6000	
75%	4.5000		4.8000	
Máximo	5.0000		5.3000	
Moda	4.0000		4.6000	
Varição	S	Gl	M	F
Inter	1.2248	1	1.2248	7.4465
Intra	9.8688	60	0.1645	
Total	11.0935	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's= 0.0535		gl=1	Valor P= 0.8171	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 7.2236		grau de liberdade =1;	Valor P = 0.0072	

TABELA 3.2.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DA ALBUMINEMIA EM PERCENTUAL

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	1829.3000		1818.0000	
Mínimo	44.0000		47.6000	
25%	55.7000		59.1000	
Mediana	57.0500		60.6000	
75%	59.1500		63.9000	
Máximo	68.1000		67.8000	
Moda	56.9000		59.5000	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	182.6312	1	182.6312	9.3420
Intra	1172.9722	60	19.5495	
Total	1355.6034	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.1942		gl=1	Valor P = 0.6594	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 11.9142		grau de liberdade =1;	valor P = 0.0006	

TABELA 3.3 - ANÁLISE INTERGRUPO DA RELAÇÃO A/G

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	49.5000		47.0000	
Mínimo	0.8000		0.9000	
25%	1.2500		1.4000	
75%	1.5000		1.7000	
Máximo	4.8000		2.1000	
Moda	1.3000		1.5000	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	0.0061	1	0.0061	0.0167
Intra	21.8064	53	0.3634	
Total	21.8124	54		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 25.5580		gl=1	Valor P < 0.0000	
Teste ANOVA		t = 0.1292	Valor P = 0.8976	

TABELA 3.4 - ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE ALFA-1

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	110.6000		90.6000	
Mínimo	2.1000		2.1000	
25%	2.9500		2.7000	
75%	3.8500		3.5000	
Máximo	5.6000		3.8000	
Moda	2.8000		2.5000	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	2.9468	1	2.9468	7.4581
Intra	23.7068	60	0.3951	
Total	26.6535	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 5.9970		gl=1	Valor P = 0.0143	
Teste ANOVA		t = 2.7310	Valor P = 0.0083	

TABELA 3.4.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE ALFA-1 (EM g/dl)

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	8.1900		6.9000	
Mínimo	0.1900		0.2000	
25%	0.2050		0.2000	
Mediana	0.2400		0.2000	
75%	0.3000		0.3000	
Máximo	0.4200		0.3000	
Moda	0.2000		0.2000	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	0.0104	1	0.0104	3.9969
Intra	0.1564	60	0.0026	
Total	0.1668	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.7805		gl=1	Valor P = 0.3770	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 5.7194		grau de liberdade =1;	Valor P = 0.0168	

TABELA 3.5 - ANÁLISE INTERGRUPO DA RELAÇÃO α -1 GPA/ VSR

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	19.5700		15.0600	
Mínimo	0.3500		0.3200	
25%	0.4750		0.4000	
Mediana	0.5500		0.4900	
75%	0.7500		0.5700	
Máximo	1.1300		1.0900	
Moda	0.3800		0.3900	
Varição	S	GI	M	F
Inter	0.1859	1	0.1859	6.3310
Intra	1.7615	60	0.0294	
Total	1.9474	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 3.0553		gl=1	Valor P = 0.0805	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 4.8632		grau de liberdade =1;	Valor P = 0.0274	

TABELA 3.6 - ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	5937,1300		3790,1000	
Mínimo	103,0000		80,9000	
25%	147,0000		117,0000	
75%	206,7150		139,0000	
Máximo	349,3700		156,0000	
Moda	173,8800		123,0000	
Varição	S	GI	M	F
Inter	54262,9110	1	54262,9110	26,0284
Intra	125085,4927	60	2084,7582	
Total	179348,4037	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 35.0831		gl=1	Valor P < 0.0000	
Teste ANOVA		t = 5.1018	Valor P < 0.0000	

TABELA 3.7 - ANÁLISE INTERGRUPO DA ALFA-2 GLOBULINAS EM g/dl

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	21.6500		17.3000	
Mínimo	0.5000		0.3000	
25%	0.5800		0.5000	
Mediana	0.6500		0.6000	
75%	0.7700		0.6000	
Máximo	1.1300		0.8000	
Moda	0.6000		0.5000	
Variação	S	GI	M	F
Inter	0.1545	1	0.1545	9.2176
Intra	1.0058	60	0.0168	
Total	1.1603	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.6239 gl=1 Valor P = 0.4296				
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 8.9161 grau de liberdade =1; Valor P = 0.0028				

TABELA 3.7.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DA ALFA-2 GLOBULINAS EM %

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	292.1000		231.0000	
Mínimo	6.4000		4.1000	
25%	7.9000		6.8000	
Mediana	8.7000		7.8500	
75%	10.4000		8.5000	
Máximo	15.6000		10.4000	
Moda	8.0000		8.5000	
Variação	S	GI	M	F
Inter	31.5800	1	31.5800	11.8778
Intra	159.5247	60	2.6587	
Total	191.1047	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 2.2754 gl=1 Valor P = 0.1314				
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 8.6012 grau de liberdade =1; Valor P = 0.0034				

TABELA 3.8 - ANÁLISE INTERGRUPO DA BETAGLOBULINA EM g/dl

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	26.0200		23.4000	
Mínimo	0.6000		0.4000	
25%	0.7100		0.7000	
Mediana	0.8200		0.8000	
75%	0.9000		0.8000	
Máximo	1.0200		1.2000	
Moda	0.9000		0.8000	
Variação	S	GI	M	F
Inter	0.0170	1	0.0170	1.0029
Intra	1.0165	60	0.0169	
Total	1.0335	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 1.0798 gl=1 Valor P = 0.2987				
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 1.0972 grau de liberdade =1; Valor P = 0.2949				

TABELA 3.8.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DA BETAGLOBULINA EM %

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	351,2000		311,0000	
Mínimo	8,5000		5,8000	
25%	9,9500		10,0000	
Mediana	11,0000		10,3500	
75%	12,0000		11,3000	
Máximo	14,1000		13,2000	
Moda	10,1000		10,1000	
Variação	S	GI	M	F
Inter	5,7301	1	5,7301	3,0120
Intra	114,1467	60	1,9024	
Total	119,8768	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.0718 gl=1 Valor P = 0.7887				
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 1.9886 grau de liberdade =1; Valor P = 0.1585				

TABELA 3.9 - ANÁLISE INTERGRUPO DA TRANSFERRINA

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	6601.8400		6500.9000	
Mínimo	164.5000		163.1000	
25%	205.4500		193.9000	
Mediana	237.6500		214.2000	
75%	260.4000		245.7000	
Máximo	322.0000		277.9000	
Moda	164.5000		207.9000	
Variação	S	GI	M	F
Inter	5274.2385	1	5274.2385	3.7552
Intra	78653.6161	56	1404.5289	
Total	83927.8546	57		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 2,4233		gl=1	Valor P = 0,1195	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 2,8517		grau de liberdade =1;	Valor P = 0,0913	

TABELA 3.10 - ANÁLISE INTERGRUPO DA FRAÇÃO γ -GLOBULINAS EM g/dl

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	45.6000		41.1000	
Mínimo	0.8800		1.0000	
25%	1.2250		1.2000	
Mediana	1.4000		1.3500	
75%	1.5900		1.5000	
Máximo	2.1900		2.3000	
Moda	1.4000		1.4000	
Variação	S	GI	M	F
Inter	0.0468	1	0.0468	0.6103
Intra	4.6046	60	0.0767	
Total	4.6514	61		
Teste qui quadrado de Bartellett = 0.2785		gl=1	Valor P = 0.5977	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 1.1704		grau de liberdade =1;	Valor P = 0.2793	

TABELA 3.10.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DA FRAÇÃO γ -GLOBULINAS (%)

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	617.4000		550.5000	
Mínimo	12.6000		14.3000	
25%	17.0500		16.1000	
Mediana	19.5500		18.2000	
75%	21.4500		19.2000	
Máximo	25.8000		27.9000	
Moda	19.6000		15.8000	
Variação	S	GI	M	F
Inter	13.7909	1	13.7909	1.4313
Intra	578.1338	60	9.6356	
Total	591.9247	61		
Teste qui quadrado de Bartellett = 0.2461 gl=1 Valor P = 0.6198				
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 2.6032 grau de liberdade =1; Valor P = 0.1066				

TABELA 3.11.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE IgG TOTAL EM mg/dl

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	36344.4000		34258.0000	
Mínimo	806.0000		813.0000	
25%	1021.0000		990.0000	
Mediana	1106.0000		1140.0000	
75%	1225.0000		1230.0000	
Máximo	1690.0000		1630.0000	
Moda	1190.0000		1140.0000	
Variação	S	GI	M	F
Inter	589.6132	1	589.6132	0.0126
Intra	2806580.6217	60	46776.3437	
Total	2807170.2348	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.6020 gl=1 Valor P = 0.4378				
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 0.0000 grau de liberdade =1; Valor P = 0.9944				

TABELA 3.11.2 - ANÁLISE INTERGRUPO DA IgM TOTAL

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	4819.7000			3825.7000
Mínimo	51.0000			42.2000
25%	84.5000			71.9000
Mediana	123.5000			113.5000
75%	181.5000			167.0000
Máximo	484.0000			252.0000
Moda	51.0000			134.0000
Variação	S	GI	M	F
Inter	8256.8351	1	8256.8351	1.2774
Intra	387827.8759	60	6463.7979	
Total	396084.7110	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 2.8623 gl=1 Valor P = 0.0907				
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 1.1014 grau de liberdade =1; Valor P = 0.2940				

TABELA 3.11.2.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DA IgM TOTAL NO SEXO MASCULINO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	711.0000			583.4000
Mínimo	109.0000			54.6000
25%	116.0000			57.8000
75%	168.0000			111.0000
Máximo	183.0000			158.0000
Moda	109.0000			54.6000
Variação	S	GI	M	F
Inter	10103.8095	1	10103.8095	7.8417
Intra	12884.7971	10	1288.4797	
Total	22988.6067	11		

TABELA 3.11.3 - ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE IgA TOTAL

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	5836.4000		6093.0000	
Mínimo	22.1000		96.0000	
25%	154.0000		149.0000	
Mediana	168.5000		198.5000	
75%	220.0000		242.0000	
Máximo	333.0000		347.0000	
Moda	119.0000		118.0000	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	6642.6992	1	6642.6992	1.4930
Intra	266948.9150	60	4449.1486	
Total	273591.6142	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.0456		gl=1	Valor P = 0.8309	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 1.0430		grau de liberdade =1;	Valor P = 0.3071	

TABELA 3.11.4 - ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE IgE TOTAL

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	3375.2500		2571.6500	
Mínimo	9.0800		3.2800	
25%	26.1600		9.2200	
Mediana	58.3000		18.9600	
75%	143.2000		120.1000	
Máximo	737.4000		397.3000	
Moda	178.2000		3.2800	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	8175.8218	1	8175.8218	0.4163
Intra	1158728.8285	59	19639.4717	
Total	1166904.6503	60		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 2.4447		gl=1	Valor P = 0.1179	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 2.3828		grau de liberdade =1;	Valor P = 0.1227	

TABELA 3.13 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE LEUCÓCITOS/ml

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	189000.0000		162980.0000	
Mínimo	2420.0000		2640.0000	
25%	5420.0000		4840.0000	
75%	7300.0000		6110.0000	
Máximo	9200.0000		7500.0000	
Moda	8200.0000		2640.0000	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	11284006.6667	1	11284006.6667	6.5082
Intra	100561386.6667	58	1733817.0115	
Total	111845393.3333	59		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 5.5279		gl=1	Valor P = 0.0187	
Teste ANOVA		t = 2.5511	Valor P = 0.0134	

TABELA 3.14 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE NEUTRÓFILOS-SEGMENTADOS/ml

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	111033.0000		92095.0000	
Mínimo	929.0000		1048.0000	
25%	2834.0000		2591.0000	
75%	4336.0000		3647.0000	
Máximo	6908.0000		4272.0000	
Moda	4600.0000		1048.0000	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	5977464.0667	1	5977464.0667	5.1724
Intra	67027006.8667	58	1155638.0494	
Total	73004470.9333	59		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 6.5287		gl=1	Valor P = 0.0106	
Teste ANOVA		t = 2.2743	Valor P = 0.0267	

TABELA 3.14.1- ANÁLISE COMPARATIVA INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE NEUTRÓFILOS-SEGMENTADOS

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	1724,5000			1675,0000
Mínimo	36,5000			39,7000
25%	52,6000			50,6000
Mediana	57,3500			56,7500
75%	62,7000			59,7000
Máximo	78,5000			69,2000
Moda	46,0000			59,0000
Variação	S	Gl	M	F
Inter	40,8375	1	40,8375	0,5635
Intra	4203,6483	58	72,4767	
Total	4244,4858	59		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.9469		gl=1	Valor P = 0.3305	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 0.6494		grau de liberdade =1;	Valor P = 0.4203	

TABELA 3.15 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS/ml

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	57310.0000			54520.0000
Mínimo	1140.0000			1312.0000
25%	1561.0000			1600.0000
Mediana	1841.0000			1746.5000
75%	2124.0000			2000.0000
Máximo	3452.0000			3158.0000
Moda	1140.0000			1829.0000
Variação	S	Gl	M	F
Inter	129735.0000	1	129735.0000	0.6040
Intra	12457749.3333	58	214788.7816	
Total	12587484.3333	59		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 2.6704		gl=1	Valor P = 0.1022	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 0.3411		grau de liberdade =1;	Valor P = 0.5592	

TABELA 3.15.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE LINFÓCITOS

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	942.4000		1022.9000	
Mínimo	14.0000		24.0000	
25%	27.4000		28.0000	
Mediana	31.0500		33.7500	
75%	34.6000		38.8000	
Máximo	49.4000		50.4000	
Moda	29.1000		24.0000	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	108.0042	1	108.0042	1.9022
Intra	3293.1043	58	56.7777	
Total	3401.1085	59		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.8916		gl=1	Valor P = 0.3451	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 1.8502		grau de liberdade =1;	Valor P = 0.1738	

TABELA 3.16.2 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS CD3

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	43825,0000		44248,0000	
Mínimo	830,0000		1051,0000	
25%	1275,5000		1333,0000	
Mediana	1507,5000		1532,0000	
75%	1893,0000		1752,0000	
Máximo	2490,0000		2268,0000	
Moda	1940,0000		1532,0000	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	22098,0114	1	22098,0114	0,1589
Intra	7650412,8658	55	139098,4157	
Total	7672510,8772	56		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 3.8249		gl=1	Valor P = 0.0505	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 0.0780		grau de liberdade =1;	Valor P = 0.7800	

TABELA 3.16.2.1 - ANÁLISE INTERGRUPO NO PERCENTUAL DE LINFÓCITOS CD3

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	2266,0400		2505,7000	
Mínimo	56,2000		64,8800	
25%	71,6050		80,1100	
Mediana	85,0500		85,3400	
75%	91,4800		92,6800	
Máximo	101,8600		110,2600	
Moda	56,2000		64,8800	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	426,7792	1	426,7792	2,9807
Intra	7874,8931	55	143,1799	
Total	8301,6722	56		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.6769		gl=1	Valor P = 0.4107	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 1.2131		grau de liberdade =1;	Valor P = 0.2707	

TABELA 3.16.3 - ANÁLISE INTERGRUPO NA CONTAGEM DOS LINFÓCITOS CD4

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	27055,0000		26917,0000	
Mínimo	495,0000		582,0000	
25%	732,5000		772,0000	
Mediana	935,0000		865,0000	
75%	1172,0000		1087,0000	
Máximo	1495,0000		1435,0000	
Moda	495,0000		582,0000	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	20654,7524	1	20654,7524	0,3144
Intra	3613071,3879	55	65692,2071	
Total	3633726,1404	56		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.7847		gl=1	Valor P = 0.3757	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 0.4077		grau de liberdade =1;	Valor P = 0.5232	

TABELA 3.16.3.1 - ANÁLISE INTERGRUPO NO PERCENTUAL DOS LINFÓCITOS CD4

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	1407,3900			1519,1300
Mínimo	33,2000			38,6600
25%	44,6150			44,7900
Mediana	49,4800			50,3800
75%	57,1850			57,5000
Máximo	72,2000			76,4500
Moda	33.2000			38.6600
Variação	S	GI	M	F
Inter	64,0173	1	64,0173	0,6251
Intra	5632,8584	55	102,4156	
Total	5696,8757	56		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.0805			gl=1	Valor P = 0.7766
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 0.4933			grau de liberdade =1;	Valor P = 0.4825

TABELA 3.16.4 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DOS LINFÓCITOS CD8

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	14818,0000			15245,0000
Mínimo	213,0000			277,0000
25%	401,0000			400,0000
Mediana	496,5000			507,0000
75%	637,5000			623,0000
Máximo	1015,0000			863,0000
Moda	213.0000			322.0000
Variação	S	GI	M	F
Inter	176,9736	1	176,9736	0,0062
Intra	1563778,9212	55	28432,3440	
Total	1563955,8947	56		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.3677			gl=1	Valor P = 0.5443
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 0.0092			grau de liberdade =1;	Valor P = 0.9237

TABELA 3.16.4.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DOS LINFÓCITOS CD8

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	762,2200			861,6900
Mínimo	14,9000			17,5500
25%	22,6400			23,5400
Mediana	27,1650			28,9600
75%	30,6600			36,4200
Máximo	43,2800			48,5000
Moda	14.9000			17.5500
Variação	S	Gl	M	F
Inter	88,4169	1	88,4169	1,8789
Intra	2588,1989	55	47,0582	
Total	2676,6158	56		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 1.8117			gl=1	Valor P = 0.1783
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 1.2131			grau de liberdade =1;	Valor P = 0.2707

TABELA 3.16.5 - ANÁLISE INTERGRUPO DA RELAÇÃO CD4/CD8

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	53,7500			54,8800
Mínimo	1,0500			1.0500
25%	1,5550			1,4000
Mediana	1,7500			1,8100
75%	2,2350			2,3300
Máximo	3,1700			3,8300
Moda	1.0500			1.0500
Variação	S	Gl	M	F
Inter	0,0106	1	0,0106	0,0295
Intra	19,7170	55	0,3585	
Total	19,7276	56		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.8314			gl=1	Valor P = 0.3619
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 0.0500			grau de liberdade =1;	Valor P = 0.8231

TABELA 3.18 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE MONÓCITOS/ml

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	13500.0000			11517.0000
Mínimo	191.0000			211.0000
25%	308.0000			311.0000
Mediana	484.0000			365.5000
75%	530.0000			428.0000
Máximo	782.0000			593.0000
Moda	510.0000			329.0000
Variação	S	GI	M	F
Inter	65538.1500	1	65538.1500	3.9518
Intra	961900.7000	58	16584.4948	
Total	1027438.8500	59		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 3.4524 gl=1 Valor P = 0.0632				
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 3.0441 grau de liberdade =1; Valor P = 0.0810				

TABELA 3.18.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE MONÓCITOS

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	216.5000			213.9000
Mínimo	4.1000			4.2000
25%	6.0000			6.1000
Mediana	6.9000			6.8500
75%	7.7000			8.0000
Máximo	12.5000			12.2000
Moda	6.9000			6.1000
Variação	S	GI	M	F
Inter	0.1127	1	0.1127	0.0337
Intra	193.9047	58	3.3432	
Total	194.0173	59		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.9409 gl=1 Valor P = 0.3320				
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 0.0093 grau de liberdade =1; Valor P = 0.9234				

TABELA 3.18.2 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE MONÓCITOS/ml NO SUBGRUPO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	10965.0000			8287.0000
Mínimo	191.0000			211.0000
25%	308.0000			310.0000
75%	525.0000			397.0000
Máximo	782.0000			561.0000
Moda	191.0000			359.0000
Variação	S	Gl	M	F
Inter	73434.7971	1	73434.7971	5.3185
Intra	635144.8696	46	13807.4972	
Total	708579.6667	47		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 6.1213			gl=1	Valor P = 0.0134
Teste ANOVA			t = 2.3062	Valor P = 0.0257

TABELA 3.19 - ANÁLISE INTERGRUPO DOS FAGÓCITOS/ML SUBGRUPO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	102793.0000			79038.0000
Mínimo	1120.0000			1259.0000
25%	3189.0000			2955.0000
75%	4766.0000			4114.0000
Máximo	7228.0000			4582.0000
Moda	1120.0000			1259.0000
Variação	S	Gl	M	F
Inter	5462621.2870	1	5462621.2870	4.6422
Intra	54129686.6922	46	1176732.3194	
Total	59592307.9792	47		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 4.4949			gl=1	Valor P = 0.0340
Teste ANOVA			t = 2.1546	Valor P = 0.0365

TABELA 3.19.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE FAGÓCITOS – SUBGRUPO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	1597.1000			1451.5000
Mínimo	46.3000			47.7000
25%	59.5000			58.4000
Mediana	64.3000			63.5000
75%	67.9000			69.3000
Máximo	80.5000			72.6000
Moda	63.4000			72.6000
Variação	S	GI	M	F
Inter	7.2006	1	7.2006	0.1248
Intra	2653.6719	46	57.6885	
Total	2660.8725	47		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 1.0266		gl=1	Valor P = 0.3110	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 0.3707		grau de liberdade =1;	Valor P = 0.5426	

TABELA 3.20 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE GRANULÓCITOS EOSINÓFILOS/ml

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	5241.0000			4212,1000
Mínimo	0.0000			18,0000
25%	112.0000			78,0000
Mediana	158.0000			109,0000
75%	198.0000			210,0000
Máximo	525.0000			387,1000
Moda	0.0000			78,0000
Variação	S	GI	M	F
Inter	23973,1786	1	23973,1786	2,0551
Intra	664908,7028	57	11665,0650	
Total	688881,8814	58		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 1,9632		gl=1	Valor P = 0,1612	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 3,0412		grau de liberdade =1;	Valor P = 0,0812	

TABELA 3.20.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE GRANULÓCITOS EOSINÓFILOS

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	86.2000			77.5000
Mínimo	0.0000			0.3000
25%	1.8000			1.5000
Mediana	2.6000			1.9500
75%	3.7000			3.2000
Máximo	9.0000			7.9000
Moda	0.0000			1.5000
Variação	S	Gl	M	F
Inter	2.2323	1	2.2323	0.6864
Intra	185.3796	57	3.2523	
Total	187.6119	58		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.4828			gl=1	Valor P = 0.4871
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 1.6632			grau de liberdade =1;	Valor P = 0.1972

TABELA 3.21.2 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE BASÓFILOS/ml

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	1268.0000			628.0000
Mínimo	0.0000			0.0000
25%	20.0000			11.0000
75%	52.0000			22.0000
Máximo	255.0000			59.0000
Moda	18.0000			18.0000
Variação	S	Gl	M	F
Inter	6826.6667	1	6826.6667	6.1037
Intra	64869.7333	58	1118.4437	
Total	71696.4000	59		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 31.3889			gl=1	Valor P < 0.0001
Teste ANOVA			t = 2.4706	Valor P = 0.0165

TABELA 3.21.2.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE BASÓFILOS

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	20.4000		11.5000	
Mínimo	0.0000		0.0000	
25%	0.4000		0.2000	
75%	0.8000		0.4000	
Máximo	3.7000		1.0000	
Moda	0.4000		0.3000	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	1.3202	1	1.3202	5.3886
Intra	14.2097	58	0.2450	
Total	15.5298	59		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 24.6192			gl=1	Valor P < 0.0001
Teste ANOVA			t = 2.3213	Valor P = 0.0238

TABELA 3.22 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE ERITRÓCITOS DO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	110.1600		87.0500	
Mínimo	3.8400		3.7300	
25%	4.1700		3.9300	
Mediana	4.9700		5.0500	
75%	4.5800		4.2300	
Máximo	5.0700		4.7900	
Moda	4.1700		4.4200	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	0.7784	1	0.7784	8.4681
Intra	4.0447	44	0.0919	
Total	4.8231	45		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.4159			gl=1	Valor P = 0.5190
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 7.0654			grau de liberdade =1;	Valor P = 0.0079

TABELA 3.23 - ANÁLISE INTERGRUPO DO HEMATÓCRITO DO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE	
Total	980.1000			790.1000	
Mínimo	35.1000			33.2000	
25%	36.7000			36.4000	
Mediana	39.0000			37.6000	
75%	41.2000			38.5000	
Máximo	44.9000			43.6000	
Moda	36.1000			37.6000	
Variação	S	Gl	M	F	
Inter	28.4984	1	28.4984	4.3781	
Intra	286.4077	44	6.5093		
Total	314.9061	45			
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.5052			gl=1	Valor P = 0.4772	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 3.3121			grau de liberdade =1;	Valor P = 0.0688	

TABELA 3.24 - ANÁLISE INTERGRUPO DO VGM

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE	
Total	2679,2000			2517,2000	
Mínimo	81,6000			80,2000	
25%	86,9000			87,6500	
Mediana	88,7000			89,8500	
75%	91,8000			91,9000	
Máximo	98,5000			96,2000	
Moda	86,6000			87,6000	
Variação	S	Gl	M	F	
Inter	5,0986	1	5,0986	0,3454	
Intra	826,5787	56	14,7603		
Total	831,6772	57			
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.0160			gl=1	Valor P = 0.8994	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 0.4689			grau de liberdade =1;	Valor P = 0.4935	

TABELA 3.25 - ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE HEMOGLOBINA NO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	324.2000			264.3000
Mínimo	11.2000			11.4000
25%	12.1000			12.1000
Mediana	12.9000			12.5000
75%	13.7000			12.9000
Máximo	15.5000			15.2000
Moda	11.8000			12.5000
Variação	S	Gl	M	F
Inter	1.6679	1	1.6679	1.5542
Intra	47.2201	44	1.0732	
Total	48.8880	45		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.7056			gl=1	Valor P = 0.4009
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 1.6112			grau de liberdade =1;	Valor P = 0.2043

TABELA 3.26 - ANÁLISE INTERGRUPO DA HGM DO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	736.0000			638.2000
Mínimo	26.6000			26.1000
25%	28.6000			29.7000
Mediana	29.4000			30.5000
75%	30.8000			31.4000
Máximo	31.9000			33.4000
Moda	27.1000			31.4000
Variação	S	Gl	M	F
Inter	10.3106	1	10.3106	4.4627
Intra	101.6581	44	2.3104	
Total	111.9687	45		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.4641			gl=1	Valor P = 0.4957
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 3.9475			grau de liberdade =1;	Valor P = 0.0469

TABELA 3.27 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CHGM DO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	826,0000		702,1000	
Mínimo	31,6000		31,2000	
25%	32,4000		33,0000	
Mediana	32,8000		33,2000	
75%	33,7000		34,0000	
Máximo	35,0000		34,9000	
Moda	32,7000		33,2000	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	1,7657	1	1,7657	2,3326
Intra	33,3067	44	0,7570	
Total	35,0724	45		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.0029		gl=1	Valor P = 0.9570	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 3.0809		grau de liberdade =1;	Valor P = 0.0792	

TABELA 3.28.3 - ANÁLISE INTERGRUPO DO PERCENTUAL DE RETICULÓCITOS NO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	29.0000		17.9000	
Mínimo	0.3000		0.1000	
25%	0.7000		0.4000	
Mediana	1.0000		0.6000	
75%	1.4000		1.1000	
Máximo	2.5000		2.0000	
Moda	0.9000		0.4000	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	1.0868	1	1.0868	4.1898
Intra	12.4510	48	0.2594	
Total	13.5378	49		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.4285		gl=1	Valor P = 0.5127	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 3.8144		grau de liberdade =1;	Valor P = 0.0508	

TABELA 3.28.3.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE RETICULÓCITOS NO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	1259360.0000		747920.0000	
Mínimo	12120.0000		3730.0000	
25%	32550.0000		17920.0000	
Mediana	44370.0000		25320.0000	
75%	62720.0000		45540.0000	
Máximo	104250.0000		91000.0000	
Moda	12120.0000		3730.0000	
Variação	S	GI	M	F
Inter	2477879538.6023	1	2477879538.6023	5.2375
Intra	22708859493.3977	48	473101239.4458	
Total	25186739032.0000	49		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0,1949		gl=1	Valor P = 0,6589	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 5,0111		grau de liberdade =1;	Valor P = 0,0252	

TABELA 3.29 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CONTAGEM DE PLAQUETAS

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	7164000,0000		6626000,0000	
Mínimo	112000,0000		145000,0000	
25%	178000,0000		184000,0000	
75%	262500,0000		247000,0000	
Máximo	423000,0000		299000,0000	
Moda	178000,0000		232000,0000	
Variação	S	GI	M	F
Inter	140130107,5270	1	140130107,5270	0,0460
Intra	182654966666,6670	60	3044249444,4444	
Total	182795096774,1940	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 5.2065		gl=1	Valor P = 0.0225	
Teste ANOVA		t = 0.2145	Valor P = 0.8308	

TABELA 3.30 - ANÁLISE INTERGRUPO (SUBGRUPO FEMININO) DA DOSAGEM DE FERRO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	2940.0000			2295.0000
Mínimo	54.0000			26.0000
25%	89.0000			81.0000
75%	149.0000			109.0000
Máximo	338.0000			161.0000
Moda	86.0000			98.0000
Variação	S	Gl	M	F
Inter	9044.0217	1	9044.0217	3.8167
Intra	104261.2174	44	2369.5731	
Total	113305.2391	45		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 6.0213			gl=1	Valor P = 0.0141
Teste ANOVA			t = 1.9536	Valor P = 0.0571

TABELA 3.31 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CAPACIDADE DE TRANSPORTE LIVRE DO FERRO NO SEXO FEMININO

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	4927.0000			4851.0000
Mínimo	16.0000			128.0000
25%	163.0000			171.0000
Mediana	211.0000			203.0000
75%	284.0000			229.0000
Máximo	341.0000			371.0000
Moda	16.0000			168.0000
Variação	S	Gl	M	F
Inter	125.5652	1	125.5652	0.0240
Intra	230577.7391	44	5240.4032	
Total	230703.3043	45		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 3.0512			gl=1	Valor P = 0.0807
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 0.2231			grau de liberdade =1;	Valor P = 0.6367

TABELA 3.32 - ANÁLISE INTERGRUPO DA CAPACIDADE DE TRANSPORTE TOTAL DO FERRO NO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	7867.0000			7146.0000
Mínimo	254.0000			237.0000
25%	297.0000			277.0000
Mediana	341.0000			301.0000
75%	370.0000			351.0000
Máximo	460.0000			397.0000
Moda	338.0000			297.0000
Variação	S	Gl	M	F
Inter	11300.8913	1	11300.8913	4.5414
Intra	109489.8261	44	2488.4051	
Total	120790.7174	45		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 1.4106			gl=1	Valor P = 0.2350
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 3.3266			grau de liberdade =1;	Valor P = 0.0682

TABELA 3.33 - ANÁLISE COMPARATIVA INTERGRUPO DA SATURAÇÃO DA TRANSFERRINA NO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	883.0000			756.0000
Mínimo	15.0000			7.0000
25%	23.0000			26.0000
75%	44.0000			39.0000
Máximo	95.0000			56.0000
Moda	21.0000			33.0000
Variação	S	Gl	M	F
Inter	350.6304	1	350.6304	1.4601
Intra	10566.0870	44	240.1383	
Total	10916.7174	45		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 5.7386			gl=1	Valor P = 0.0166
Teste ANOVA			t = 1.2084	Valor P = 0.2334

TABELA 3.34 - ANÁLISE INTERGRUPO DA FERRITINA NO SEXO MASCULINO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	763.5000		271.9000	
Mínimo	49.6000		21.1000	
25%	131.7000		21.6000	
75%	250.0500		80.7000	
Máximo	271.5000		113.0000	
Moda	49.6000		21.1000	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	41401.9667	1	41401.9667	8.2626
Intra	35075.3355	7	5010.7622	
Total	76477.3022	8		

TABELA 3.35.3 - ANÁLISE INTERGRUPO DA DOSAGEM DE ZINCO EM µg/ml NO SEXO FEMININO

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	15.4000		16.2000	
Mínimo	0.2000		0.4000	
25%	0.4000		0.6000	
75%	0.8000		0.9000	
Máximo	1.7000		1.1000	
Moda	0.4000		0.9000	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	0.3340	1	0.3340	4.4508
Intra	3.5272	47	0.0750	
Total	3.8612	48		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 4.9270		gl=1	Valor P = 0.0264	
Teste ANOVA		t = 2.1097	Valor P = 0.0402	

TABELA 3.36.1 - ANÁLISE INTERGRUPO DE TSH EM $\mu\text{IU/ml}$

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE	
Total	67,1360			72,1120	
Mínimo	0,6890			0,4170	
25%	1,2390			2,1250	
75%	2,6005			2,9230	
Máximo	6,4700			3,9480	
Moda	0,6890			0,4170	
Variação	S	Gl	M	F	
Inter	1,4473	1	1,4473	1,4477	
Intra	59,9845	60	0,9997		
Total	61,4318	61			
Teste qui quadrado de Bartlett's = 5.2324			gl=1	Valor P = 0.0222	
Teste ANOVA			t = 1.2032	Valor P = 0.2336	

TABELA 3.36.2 - ANÁLISE INTERGRUPO DA RELAÇÃO PROLACTINA/VALOR SUPERIOR DE REFERÊNCIA

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE	
Total	11,9860			14,2900	
Mínimo	0,1			0,14	
25%	0,23			0,3	
Mediana	0,3500			0,4050	
75%	0,4800			0,600	
Máximo	1,2800			1,1800	
Moda	0,1100			0,300	
Variação	S	Gl	M	F	
Inter	0,1226	1	0,1226	1,9896	
Intra	3,6367	59	0,0616		
Total	3,7594	60			
Teste qui quadrado de Bartlett's =0,0581			gl=1	Valor P = 0,8096	
Teste de Kruskal-Wallis (H) 2,3841			grau de liberdade =1;	Valor P = 0.1226	

TABELA 3.36.3 - ANÁLISE INTERGRUPO DO CORTISOL EM $\mu\text{g/dl}$ NO SEXO FEMININO

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	239,8000		279,7500	
Mínimo	4,6000		6,2200	
25%	6,1600		9,3200	
Mediana	8,8600		11,6000	
75%	12,2000		15,3000	
Máximo	15,3000		19,5700	
Moda	8,5000		6,2200	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	105.4848	1	90,9250	7,4884
Intra	580,7658	47	12,1421	
Total	686.2506	48		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0,7053		gl=1	Valor P = 0,4010	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 7,2068		grau de liberdade =1;	Valor P = 0,0073	

TABELA 3.37.2 - ANÁLISE INTERGRUPO DO CORTISOL CORRIGIDO DAS 22 ÀS 23 HORAS (μg)

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	37,3800		25,5600	
Mínimo	0,1100		0,1600	
25%	0,5000		0,4600	
75%	1,3400		1,1650	
Máximo	5,4100		2,4900	
Moda	1,0400		0,4600	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	2,0151	1	2,0151	2,1421
Intra	51,7392	55	0,9407	
Total	53,7544	56		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 11.1419		gl = 1	Valor P = 0.0008	
Teste ANOVA		t = 1.4636	Valor P = 0.1490	

TABELA 3.37.3 - ANÁLISE INTERGRUPO DO CORTISOL CORRIGIDO DAS 7 ÀS 8 HORAS (μg)

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	287,2900		231,2500	
Mínimo	1,2000		0,7900	
25%	5,5500		4,2700	
75%	11,3900		12,2650	
Máximo	37,8500		19,6400	
Moda	1,2000		0,7900	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	38,6720	1	38,6720	0,9505
Intra	2237,8141	55	40,6875	
Total	2276,4862	56		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 6.6183		gl=1	Valor P= 0.0101	
Teste ANOVA		t = 0.9749	Valor P= 0.3339	

TABELA 3.37.4 - ANÁLISE INTERGRUPO DO CORTISOL CORRIGIDO DE 12 HORAS ($\mu\text{g}/12$ HORAS)

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	1141,8500		1004,1400	
Mínimo	5,5300		12,3200	
25%	20,8500		25,1050	
75%	43,9900		46,8200	
Máximo	122,9500		62,0800	
Moda	5,5300		12,3200	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	175,7070	1	175,7070	0,3587
Intra	26938,8310	55	489,7969	
Total	27114,5379	56		
Teste qui quadrado de Bartlett's= 11.4063		gl=1	Valor P= 0.0007	
Teste ANOVA		t = 0.5989	Valor P= 0.5517	

TABELA 3.38 - ANÁLISE INTERGRUPO DO COLESTEROL TOTAL

Grupo	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	6458,0000		5416,0000	
Mínimo	130,0000		117,0000	
25%	174,0000		158,0000	
Mediana	200,0000		174,0000	
75%	234,5000		201,0000	
Máximo	285,0000		278,0000	
Moda	185,0000		164,0000	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	7011,1422	1	7011,1422	4,6536
Intra	90396,3417	60	1506,6057	
Total	97407,4839	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.0018		gl=1	Valor P = 0.9658	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 3.6175		grau de liberdade =1;	Valor P = 0.0572	

TABELA 3.39 - ANÁLISE INTERGRUPO DO HDL-COLESTEROL EM mg/dl

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR		CONTROLE	
Total	1846,0000		1732,0000	
Mínimo	41,0000		31,0000	
25%	49,0000		47,0000	
Mediana	54,5000		54,0000	
75%	67,0000		70,0000	
Máximo	84,0000		84,0000	
Moda	41,0000		52,0000	
Variação	S	Gl	M	F
Inter	0,0325	1	0,0325	0,0002
Intra	9392,7417	60	156,5457	
Total	9392,7742	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.4300		gl=1	Valor P = 0.5120	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 0.0008		grau de liberdade =1;	Valor P = 0.9775	

TABELA 3.40 - ANÁLISE INTERGRUPO DO LDL-COLESTEROL

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	3829,0000			3112,6000
Mínimo	66,0000			43,0000
25%	93,0000			82,0000
Mediana	113,5000			98,6000
75%	146,5000			124,0000
Máximo	177,0000			173,0000
Moda	89,0000			124,0000
Variação	S	Gl	M	F
Inter	3915,9137	1	3915,9137	4,0296
Intra	58306,5534	60	971,7759	
Total	62222,4671	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 0.0002			gl=1	Valor P = 0.9893
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 3.5379			grau de liberdade =1;	Valor P = 0.0600

TABELA 3.41 - ANÁLISE INTERGRUPO DO COLESTEROL TOTAL/ HDL

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE
Total	111,1000			97,1000
Mínimo	2,2000			1,7000
25%	3,0000			2,6000
Mediana	3,3500			2,9500
75%	3,7500			3,8000
Máximo	5,9000			6,0000
Moda	3,0000			2,6000
Variação	S	Gl	M	F
Inter	0,8566	1	0,8566	0,9648
Intra	53,2744	60	0,8879	
Total	54,1310	61		
Teste qui quadrado de Bartlett's = 1.4009			gl=1	Valor P = 0.2366
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 2.8309			grau de liberdade =1;	Valor P = 0.0925

TABELA 3.42 - ANÁLISE INTERGRUPO DA RELAÇÃO LDL/HDL

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE	
Total	65,8000			57,1000	
Mínimo	1,0000			0,6000	
25%	1,6000			1,4000	
Mediana	2,0000			1,6000	
75%	2,3500			2,3000	
Máximo	3,6000			4,0000	
Moda	1,8000			1,4000	
Variação	S	Gl	M	F	
Inter	0,3621	1	0,3621	0,6886	
Intra	31,5484	60	0,5258		
Total	31,9105	61			
Teste qui quadrado de Bartlett's = 1.5120			gl=1	Valor P = 0.2188	
Teste de Kruskal-Wallis (H) ; 1.8755			grau de liberdade =1;	Valor P = 0.1708	

TABELA 3.43 - ANÁLISE INTERGRUPO DE TRIGLICERÍDEOS EM mg/dl

GRUPO	DEPRESSÃO MAIOR			CONTROLE	
Total	3536,0000			2823,0000	
Mínimo	48,0000			29,0000	
25%	69,5000			56,0000	
Mediana	87,0000			85,5000	
75%	117,5000			101,0000	
Máximo	539,0000			355,0000	
Moda	48,0000			96,0000	
Variação	S	Gl	M	F	
Inter	4164.5419	1	4164.5419	0,6657	
Intra	375366.7000	60	6256.1117		
Total	379531.2419	61			
Teste qui quadrado de Bartlett's = 2,0676			gl=1	Valor P = 0,1505	
Teste ANOVA			t = 1,5024	Valor P = 0,2203	

